

Das Di-George-Syndrom

Auswertung von 231 Fällen der Weltliteratur
unter besonderer Berücksichtigung
ätiologischer, immunologischer,
endokrinologischer, histopathologischer
und genetischer Aspekte

Manuela Gawaz

*Dr.
München
1986*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. H.-B. Hadorn

Das Di-George-Syndrom

Auswertung von 231 Fällen der Weltliteratur
unter besonderer Berücksichtigung ätiologischer,
immunologischer, endokrinologischer, histo-
pathologischer und genetischer Aspekte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Manuela Gawaz
aus
Illertissen

1985

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. D. B. Belohradsky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. H.-B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 1986

Meinen Eltern

in tiefer Dankbarkeit

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. Belohradsky
für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte
freundliche Unterstützung.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. GESCHICHTE	2
III. DEFINITION	7
IV. KASUISTIK	9
1. Gesamtheit der publizierten Fälle	9
2. Zusammenstellung der wichtigsten Daten von 153 Patienten mit Di-George-Syndrom	10
3. Auswertungskriterien	50
V. KLINIK	51
1. Schwangerschafts- und Geburtsanamnese	51
2. Krankheitsverlauf	55
3. Herz- und Gefäßmißbildungen	60
4. Dysmorphiezeichen	65
5. Sonstige Begleitmißbildungen	66
6. Hypoparathyreoidismus	71
7. Infektionen	72
8. Neoplasien	75
9. Sonstige klinische Zeichen	77
10. Komplettes und partielles Di-George-Syndrom	78
VI. IMMUNOLOGIE	81
1. Zelluläre Immunfunktion	81
2. Humorale Immunfunktion	96
3. Weitere immunologische Parameter	100

	Seite
VII. PATHOLOGIE	102
1. Thymus	102
2. Parathyreoidea	103
3. Milz	104
4. Lymphknoten	106
5. Knochenmark	109
6. Sonstige lymphatische Gewebe	109
VIII. THERAPIEVERSUCHE	110
1. Transplantation von Thymusgewebe	110
2. Substitution von Thymushormonen	113
3. Aspekte der Therapie des zellulären Immundefektes	116
IX. GENETISCHE ASPEKTE	123
X. EMBRYOLOGIE	128
1. Schlunddarm und Derivate	128
2. Kiemenfurchen, Kiemenbögen	129
3. Herz- und Gefäßmißbildungen	131
4. Faziale Dysmorphiezeichen	132
XI. PATHOGENESETHEORIEN	135
1. Genetische Aspekte des Di-George-Syndroms	135
2. Theorie des lokalen Insults	135
3. Theorie der primären Herz- und Gefäßmißbildung	136
4. Exogene Faktoren	137
5. Di-George-Syndrom als rhomben- zephalische Neurocristopathie	139
XII. DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE ÜBERLEGUNGEN	141
XIII. ZUSAMMENFASSUNG	146
XIV. LITERATUR	150

I. EINLEITUNG

Das Di-George-Syndrom, dessen Ätiologie und Pathogenese noch immer unbekannt sind, ist als primärer zellulärer Immundefekt nicht nur für Immunologen und Pädiater interessant, sondern wegen der begleitenden Herz- und Gefäßmißbildungen, des Hypoparathyreoidismus und des Vorkommens familiärer Fälle, auch für Kardiologen, Endokrinologen und Genetiker von Bedeutung.

Seit dieses Syndrom durch Di-George im Jahre 1968 als kongenitale Thymushypo- bzw. -aplasie mit gleichzeitiger Parathyreoideafehlange definiert wurde, folgte eine Fülle von Fallbeschreibungen. Es fehlen jedoch Übersichtsarbeiten, die alle Aspekte des Syndroms darstellen. Deshalb wurden die in der Literatur bisher beschriebenen Fälle zusammengestellt und nach klinischen, kardiologischen, immunologischen, endokrinologischen und genetischen Gesichtspunkten analysiert, um eine klare Definition des Syndroms zu gewinnen, seinen Stellenwert innerhalb der Gruppe der primären Immundefekte darzustellen und Hinweise für die Pathogeneseforschung und Therapiemöglichkeiten zu geben.

II. GESCHICHTE

1829 berichtete HARINGTON (106) in einem Brief an die London Medical Gazette über ein Kind, das im Alter von 8 Tagen an Krämpfen verstarb. Bemerkenswert war, daß bei der Autopsie kein Thymusgewebe gefunden wurde.

1928 beschrieben BÖTTIGER und WERNSTEDT (33) ein Mädchen, das auf die Umstellung von Brust- auf Kuhmilch mit schwerer Diarrhoe reagierte. Zudem traten zerebrale Anfälle auf. Das Kind starb im Alter von 4 Monaten infolge eines Laryngospasmus. Die Autopsie ergab eine Thymushypoplasie mit normaler histologischer Struktur. Es war nur ein Epithelkörperchen vorhanden, ebenfalls von normaler Histologie. BÖTTIGER wies darauf hin, daß Thymus und Parathyreoidea Abkömmlinge der III. und IV. Schlundtasche sind und folglich dort eine Entwicklungsstörung als Ursache des Krankheitsbildes zu suchen sei.

1932 veröffentlichte RÖSSLE (201) die Beobachtungen bei einem Mädchen, das ab der sechsten Lebenswoche an zerebralen Krampfanfällen litt. Das Kind starb mit 10 Wochen; in den letzten Lebenstagen traten Glottiskrämpfe auf. Die Sektion ergab einen hypoplastischen und ektopisch gelegenen Thymus; es war nur ein Epithelkörperchen vorhanden und der Isthmus der Thyreoidea fehlte, zudem wurde ein verdicktes Vorhofendokard festgestellt.

1938 berichtete RÖSSLE (202) über einen weiteren Fall von Thymushypoplasie. Der Junge starb mit 12 Wochen an einer Toxikose. Das Kind hatte dysplastische Ohren und litt während seines kurzen Lebens an tetanischen Krämpfen, an einer Perikarditis und Leptomeningitis, sowie an "Darmstörungen". Post mortem wurden zusätzlich ein Pyocephalus internus und urogenitale Mißbildungen (rechtsseitige Kuchenniere mit Verdopplung des Nierenbeckens und des oberen Ureteranteils) festgestellt.

1959 veröffentlichte LOBDELL (158) den ersten Fall von kongenitaler Thymusaplasie in der amerikanischen Literatur. Epithelkörperchen waren nicht nachweisbar, ebenso fehlte der Thyreoideaisthmus. Zum ersten Mal wurde auch eine begleitende Gefäßmißbildung erwähnt, nämlich ein abnormer Aortenbogen.

1960 beschrieben FARBER und VAWTER (74) einen weiteren Fall von Thymus- und Parathyreoideahypoplasie mit begleitender Herzmißbildung.

1966 stellte TAITZ (218) einen Patienten vor, der unter dem klinischen Bild eines primären Hypoparathyreoidismus zur Aufnahme kam. Bei der Autopsie wurden weder Thymusgewebe noch Epithelkörperchen gefunden.

1967 publizierten HUBER et al. (124) einen Fall von Thymus- und Parathyreoideaaplasie mit kombinierter Herz- und Gefäßmißbildung.

1968 berichtete DI-GEORGE (70) (Abbildung 1) über 4 Fälle mit Thymusaplasie und Parathyreoideahypo- bzw. -aplasie. Es wurden keine Herzmißbildungen erwähnt. Di-George wies darauf hin, daß diese Erkrankung für das Verständnis der immunologischen Rolle des Thymus von großer Bedeutung sei. Er betonte als erster, daß die Thymusfehlbildung für dieses selektiv zelluläre Immundefizienzsyndrom verantwortlich ist.

Nach einem Vorschlag von Robert A. GOOD erhält diese Krankheit den Namen DI-GEORGE-SYNDROM.

1968 unternahmen AUGUST et al. (15) und CLEVELAND et al. (49) zum ersten Mal bei zwei Di-George-Patienten einen Therapieversuch mit der Transplantation von fetalem Thymusgewebe. In beiden Fällen ließen sich die zellulären Immunfunktionen zufriedenstellend korrigieren.

In den folgenden Jahren nahm die Anzahl der publizierten Fallbeschreibungen schnell zu (Abbildung 2 und Tabelle I).



Abbildung 1: Dr. Angelo M. Di-George, Professor für Pädiatrie an der Temple University School of Medicine in Philadelphia, USA

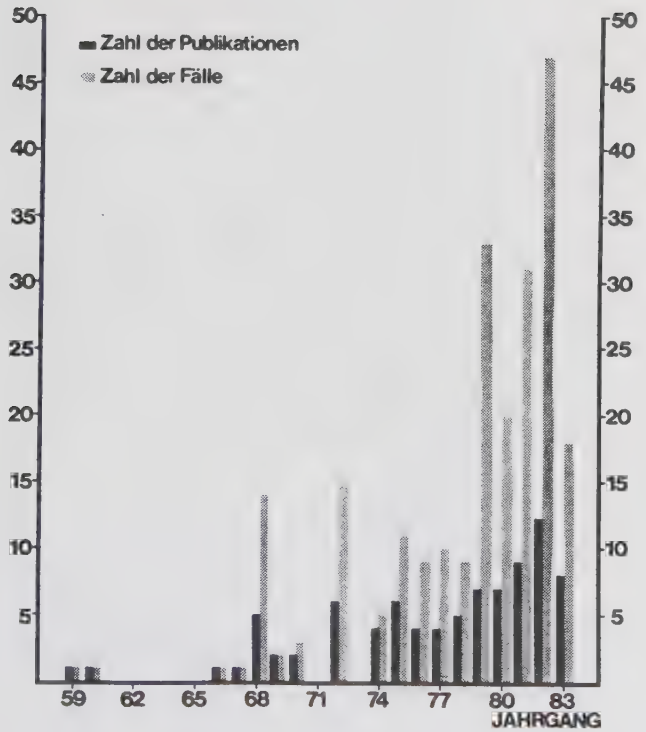


Abbildung 2: 231 in der Literatur bis 1983 mitgeteilte Fälle von Di-George-Syndrom, geordnet nach dem Erscheinungsjahr

Tabelle I: Verteilung von 231 publizierten Fällen von
Di-George-Syndrom nach den Herkunftsländern

Erscheinungsland	Anzahl
USA	126
Japan	31
Frankreich	19
Belgien	12
Kanada	9
Finnland	8
Großbritannien	4
Italien	4
BRD	3
Niederlande	3
Schweden	3
Spanien	3
Australien	1
Jugoslawien	1
Norwegen	1
Polen	1
Süd-Afrika	1
Türkei	1
GESAMT	231

III. DEFINITION

Synonyma: Di-George-Syndrom, III.-IV.-Schlundtaschensyndrom, kongenitale Thymushypo- bzw. -aplasie, Harington-Syndrom

Das Di-George-Syndrom wird definiert durch eine Agenesie des Thymus und der Parathyreoidea, Abkömmlinge der III.-IV. Schlundtasche. Sehr häufig damit vergesellschaftet sind Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße sowie Gesichtsmißbildungen. Fehlanlagen der Thyreoidea, des Urogenitaltraktes und des Gehirns sind seltener.

Nach einem Vorschlag von LISCHNER (156) sollte von einem kompletten Di-George-Syndrom bei Thymusaplasie gesprochen werden und von einem partiellen Di-George-Syndrom bei Thymushypoplasie, sei es mit oder ohne Ektopie bei normaler histologischer Struktur. Hiervon abzugrenzen ist eine Streßinvolution des Thymus, die nach LISCHNER aber ausgeschlossen werden kann, wenn das Thymusgewicht unter 2 g liegt.

Da aber der sichere Nachweis einer Thymusaplasie durch das Vorkommen ektopischen Thymusgewebes auch mit Hilfe von Serienschnitten schwierig ist, schlägt GRISCELLI (105) vor, die Abgrenzung zwischen partiell und komplett anhand der Zahl der T-Lymphozyten im peripheren Blut vorzunehmen. Die Wertigkeit dieses Vorschlages läßt sich bisher wegen fehlender Mitteilungen noch nicht beurteilen.

Zwischen dem Grad der Thymusmißbildung und dem Schweregrad aller weiteren Mißbildungen an Herz, Gefäßen und Parathyreoidea besteht keine Korrelation.

Aufgrund der Thymusmißbildung zählt das Di-George-Syndrom somit zu den kongenitalen, d. h. primären zellulären Immundefekten.

Es zeichnet sich klinisch durch einzelne oder alle der folgenden Symptome aus:

- hypokalzämische Tetanie,
- gesteigerte Infektionsanfälligkeit,
- Wachstumsverzögerung,
- psychomotorische und mentale Retardierung,
- kardiologische Komplikationen.

IV. KASUISTIK

1. Gesamtheit der publizierten Fälle

Seit 1959 sind bis zum Abschluß dieser Arbeit in der Weltliteratur 231 Fälle von Di-George-Syndrom beschrieben worden. Die Falldarstellungen, die vor dieser Zeit liegen und insgesamt 4 Patienten umfassen, werden in dieser Zusammenstellung nicht berücksichtigt, da damals die immunologische Funktion des Thymus noch weitgehend unbekannt war und das Krankheitsbild infolge der Parathyreoideamißbildung als Säuglingstetanie interpretiert wurde. Von den 231 Fallbeschreibungen werden in dieser Arbeit die wichtigsten Einzelbefunde von 153 ausführlicher beschriebenen Patienten in der Tabelle II zusammengefaßt und ausgewertet. 8 Fälle aus Japan, Jugoslawien, Polen, Spanien und Italien konnten aufgrund sprachlicher Probleme nicht vollständig analysiert werden (8, 40, 60, 139, 146, 173, 231, 248). Die restlichen 70 Fälle mit diagnostiziertem Di-George-Syndrom wurden zwar erfaßt und soweit möglich in den Ausführungen berücksichtigt, konnten aber aufgrund unzureichender bzw. einseitiger Datenangaben nicht statistisch ausgewertet werden (63, 75, 77, 90, 111, 126, 136, 162, 171, 187, 188 189, 190, 191, 194, 196, 214, 216, 225, 238).

Bei einer Umfrage bei allen deutschen Kinderkliniken (mit über 50 Betten), kinderkardiologischen und herzchirurgischen Abteilungen sowie allen pathologischen Instituten, mit der Bitte um Mitteilung von Kindern mit Di-George-Syndrom, konnten 40 gesicherte Krankheitsfälle im Jahre 1984 erfaßt werden. Unter ca. 250 primären Immundefizienzen, die in der Klinik der Universität München im Dr. von Hauner'schen Kinderspital in einem Zeitraum von 14 Jahren betreut oder konsiliarisch gesehen worden sind, befanden sich 15 Kinder mit einem Di-George-Syndrom (2).

Über die Dunkelziffer der nicht publizierten bzw. nicht erkannten Di-George-Fälle gibt es keine Schätzungen.

2. Zusammenstellung der wichtigsten Daten von 153 Patienten mit Di-George-Syndrom

Tabelle II: Zusammenstellung klinischer, kardiologischer, immunologischer, endokrinologischer und pathologischer Daten von 153 Patienten mit Di-George-Syndrom, die zwischen 1959 und 1983 publiziert wurden.

Fallnr.	Autoren, Publikationsjahr	Land	Verlauf			Geschlecht
			Alter bei			
			Erkr.	Tod	Publ.	
1	LOBDELL, 1959	USA	1 T	55 T		m
2	FARBER u. VAWTER, 1960	USA	6 T	12 T		w
3	TAITZ, 1966	USA	2 h	8 W		w
4	HUBER et al., 1967	Niederlande	10 h	6 M		m
5	DI-GEORGE, 1968	USA		2 M		w
6	DI-GEORGE, 1968	USA	5,5 M	7,5 M		m
7	DI-GEORGE, 1968	USA	1 T	10 T		w
8	DI-GEORGE, 1968	USA	6 M	16,5M		m
9	CLEVELAND et al., 1968	USA	9 T			m
10	DISCHE, 1968	USA	1 T	4 T		m
11	DISCHE, 1968	USA				m
12	DISCHE, 1968	USA				w
13	KIRKPATRICK u. DI-GEORGE, 1968	USA	3 W	7,5 M		m
14	KIRKPATRICK u. DI-GEORGE, 1968	USA	1 h	10 T		w
15	KIRKPATRICK u. DI-GEORGE, 1968	USA	8 T	17 M		m
16	KRETSCHMER et al., 1968	USA	4 T		21 M	m
17	KRETSCHMER et al., 1968	USA	12 T		18 M	m
18	KRETSCHMER et al., 1968	USA	6 h	12 T		w
19	DODSON et al., 1969	USA			4,5 J	
20	HART u. SCHWARTZ, 1969	USA	16 T	58 T		m
21	HARVEY et al., 1970	USA	10 T	21 T		w
22	HARVEY et al., 1970	USA	3 T	27 T		m
23	HONG et al., 1970	USA	9 M			w
24	FREEDOM et al., 1972	USA			5 J	m
25	FREEDOM et al., 1972	USA			5 J	m
26	FREEDOM et al., 1972	USA		12 T		w
27	FREEDOM et al., 1972	USA			17 J	m
28	FREEDOM et al., 1972	USA			9 J	w
29	FREEDOM et al., 1972	USA			27 J	w
30	FREEDOM et al., 1972	USA			3 M	m

Abk.: h = Stunde; T = Tag; M = Monat; W = Woche; J = Jahr;
Erkr. = Erkrankung; Publ. = Publikation; m = männlich;
w = weiblich

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Autoren, Publikationsjahr	Land	Verlauf			Geschlecht
			Alter bei			
			Erkr.	Tod	Publ.	
31	FREEDOM et al., 1972	USA			3 J	m
32	FREEDOM et al., 1972	USA			18 J	m
33	FREEDOM et al., 1972	USA		9 J		m
34	GAJL-PECZALSKA et al., 1972	USA	2 M		3,5 J	m
35	GATTI et al., 1972	USA	10 T		9 M	m
36	STEELE et al., 1972	USA	5 T	12 W		w
37	ADKINS u. GUSSEN, 1974	USA	1 T	7 W		m
38	ROSE et al., 1974	USA	1 h	4 T		w
39	ROSE et al., 1974	USA	2 T			m
40	TOURAINÉ et al., 1975	Frank- reich	1 M	3,5 M		w
41	BLACK et al., 1975	USA	1 T	7 W		w
42	CHEN et al., 1975	USA	7 W	38 W		m
43	ROBINSON, 1975	USA	1 W	9 T		w
44	ROBINSON, 1975	USA	1 T	3 T		m
45	ROBINSON, 1975	USA	1 W	9 T		w
46	ROBINSON, 1975	USA	1 T	6 T		m
47	ROBINSON, 1975	USA	1 M	20 M		w
48	ROBINSON, 1975	USA	1 T	6 T		w
49	VESTERHUS et al., 1975	Norwegen	1 T	6,5 M		m
50	GRISCELLI u. DIEBOLD, 1976	Frank- reich	1 h	27 h		m
51	GRISCELLI u. DIEBOLD, 1976	Frank- reich	1 h	25 h		m
52	GRISCELLI u. DIEBOLD, 1976	Frank- reich	16 h	6 W		w
53	GRISCELLI u. DIEBOLD, 1976	Frank- reich	1 h	6 M		m
54	PABST et al., 1976	USA	1 T	7,5 W		m
55	PABST et al., 1976	USA	4 T	44 W		m
56	SHEPARD et al., 1976	USA				
57	SHEPARD et al., 1976	USA				
58	ASSAMOTO u. FURUTA, 1977	Japan	20 T	46 T		w
59	FINLEY et al., 1977	Kanada	14 T	14 T		w
60	FINLEY et al., 1977	Kanada	2 T	4 T		w
61	FINLEY et al., 1977	Kanada	2 h	5 T		m

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Autoren, Publikationsjahr	Land	Verlauf			Geschlecht
			Alter bei			
			Erkr.	Tod	Publ.	
62	FINLEY et al., 1977	Kanada	3 T	24 T		w
63	FINLEY et al., 1977	Kanada	2 h	2 T		w
64	FINLEY et al., 1977	Kanada	6 T	7 T		m
65	FINLEY et al., 1977	Kanada	4 T	11 T		w
66	TEWFIK et al., 1977	USA	8 J	42 J		m
67	THONG et al., 1978	Austra- lien	13 M		22 M	w
68	WEINBERG u. WRIGHT, 1978	USA	30 h	40 h		
69	BAMZAI et al., 1979	USA	8 T	131 T		m
70	CONLEY et al., 1979	USA		3 M		
71	CONLEY et al., 1979	USA		24 T		
72	CONLEY et al., 1979	USA		33 T		
73	CONLEY et al., 1979	USA	6 W	4,5 M		
74	CONLEY et al., 1979	USA		3 T		
75	CONLEY et al., 1979	USA	2 T	2 T		
76	CONLEY et al., 1979	USA	2 T	26 T		
77	CONLEY et al., 1979	USA	1 T	29 T		
78	CONLEY et al., 1979	USA		2 T		
79	CONLEY et al., 1979	USA	2 T	5 T		
80	CONLEY et al., 1979	USA	1 T	4 M		
81	CONLEY et al., 1979	USA	1 T	17 T		
82	CONLEY et al., 1979	USA	1 T	19 T		
83	CONLEY et al., 1979	USA	1 T	5 T		
84	CONLEY et al., 1979	USA	1 T	10 T		
85	CONLEY et al., 1979	USA	1 W	6 W		
86	CONLEY et al., 1979	USA	1 T	5 T		
87	CONLEY et al., 1979	USA		2,5 M		
88	CONLEY et al., 1979	USA	2 T	4 M		
89	CONLEY et al., 1979	USA	1 T		7 J	
90	CONLEY et al., 1979	USA	1 T	3 T		
91	CONLEY et al., 1979	USA	2 M	4 M		

Anm.: Fallnr. 70 - 94: 13 weibliche und 12 männliche Patienten.

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Autoren, Publikationsjahr	Land	Verlauf			Geschlecht
			Alter bei			
			Erkr.	Tod	Publ.	
92	CONLEY et al., 1979	USA	1 T	10 M		
93	CONLEY et al., 1979	USA		7 T		
94	CONLEY et al., 1979	USA		25 T		
95	PAHWA et al., 1979	USA	1 W	2 J		m
96	AIUTI et al., 1980	Italien	1 M	4 M		
97	BARRETT et al., 1980	USA	1 W			
98	BARRETT et al., 1980	USA	2 M			
99	BERNARD et al., 1980	Frankreich	1 W		10 J	m
100	BERNARD et al., 1980	Frankreich	15 T		16 J	w
101	GMELIG-MEYLING et al., 1980	Niederlande	1 M			
102	MOERMAN et al., 1980	Belgien		3 M		m
103	MOERMAN et al., 1980	Belgien		8 T		m
104	MOERMAN et al., 1980	Belgien		5 T		m
105	MOERMAN et al., 1980	Belgien		12 T		w
106	MOERMAN et al., 1980	Belgien		4 h		m
107	MOERMAN et al., 1980	Belgien		2 T		m
108	MOERMAN et al., 1980	Belgien		1 J		m
109	MOERMAN et al., 1980	Belgien		3 M		w
110	MOERMAN et al., 1980	Belgien		1 M		m
111	MOERMAN et al., 1980	Belgien		16 T		w
112	BARRETT et al., 1981	USA	10 T			
113	BARRETT et al., 1981	USA	7 T			
114	BARRETT et al., 1981	USA	7 T			
115	BARRETT et al., 1981	USA	2 M			
116	BARRETT et al., 1981	USA	14 T			
117	BARRETT et al., 1981	USA	2,5 M			
118	BARRETT et al., 1981	USA	7 T			
119	BARRETT et al., 1981	USA	5 W			
120	BARRETT et al., 1981	USA	2 T			
121	BARRETT et al., 1981	USA	7 T			

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Autoren, Publikationsjahr	Land	Verlauf			Geschlecht
			Alter bei			
			Erkr.	Tod	Publ.	
122	BARRETT et al., 1981	USA	1 T			
123	BARRETT et al., 1981	USA	4 M			
124	DE LA CHAPELLE et al., 1981	Finnland		3 W		w
125	DE LA CHAPELLE et al., 1981	Finnland		9 h		m
126	DE LA CHAPELLE et al., 1981	Finnland		7 W		w
127	DE LA CHAPELLE et al., 1981	Finnland		4 W		m
128	DE LA CHAPELLE et al., 1981	Finnland		13 W		m
129	CONLEY u. LILIE, 1981	USA	8 T			w
130	ERSOY et al., 1981	Türkei	17 T			m
131	FORSYTHE, 1981	USA	9 T	58 T		m
132	FORSYTHE, 1981	USA	9 T		3 J	m
133	MAYRHOFFER u. BAZIN, 1981	Belgien	1 T	2 T		w
134	VOSSSEN et al., 1981	Niederlande	4 W	25 M		
135	RAATIKKA et al., 1981	Finnland	2 W			
136	RAATIKKA et al., 1981	Finnland	1 W	2 M		
137	RAATIKKA et al., 1981	Finnland	2 M		2 J leb.	
138	AMMANN et al., 1982	USA	2 W			
139	AMMANN et al., 1982	USA	1 T	12 M		
140	AMMANN et al., 1982	USA	2 M		13 M	
141	AMMANN et al., 1982	USA	6 T			
142	DAVIES et al., 1982	Großbritannien	6 W	4 M		w
143	GOSSEYE et al., 1982	Belgien		1 h		
144	JOFFE et al., 1982	Süd-Afrika	1 T	4,5 M		
145	KELLEY et al., 1982	USA	11 T	6 M		
146	KELLEY et al., 1982	USA	1 T	9 M		
147	KELLEY et al., 1982	USA	1 T	10 T		
148	MC KAY et al., 1982	Großbritannien	7 h		3,5 J	
149	SEKI et al., 1982	Japan	7 W		14 M	
150	FLASHBURG et al., 1983	USA	2 W			
151	MILLER et al., 1983	Kanada	12 T		5 M	
152	MILLER et al., 1983	Kanada	7 W		5 M	
153	KOIZUMI et al., 1983	Japan	7 W			m

Abk.: leb. = lebend

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Verlauf (Fortsetzung)		Klinik	
	erstes Symptom	Todesursache	Infektion	Krämpfe
1	gen. Krämpfe	Pneumonie	+	+
2	gen. Krämpfe		+	+
3	Krämpfe	Pneumonie	+	+
4	Zyanose	Herzversagen	-	+
5	Krämpfe	Laryngospasmus	+	+
6	Krämpfe	Meningitis	+	+
7	Oesophagusatresie	Peritonitis	+	
8	Krämpfe	Pneumonie	+	+
9	gen. Krämpfe		+	+
10	Zyanose	Herzversagen		
11		Totgeburt		
12		Totgeburt		
13	Krämpfe	Meningitis	+	+
14	excessiver Succos	Peritonitis	+	
15	Krämpfe		+	+
16	gen. Krämpfe		+	+
17	gen. Krämpfe		+	+
18	gen. Krämpfe	Herzversagen	+	+
19	Krämpfe		+	+
20	gen. Krämpfe	Apnoe	-	+
21	Zyanose	Aspiration	+	+
22	Zyanose			+
23	Infektion	Infektion	+	
24				+
25				+
26		Herzversagen		+
27				+
28				+
29				+
30				+

Abk.: gen. = generalisiert; "+" = vorhanden;
 "-" = nicht vorhanden, nicht nachweisbar

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Verlauf (Fortsetzung)		Klinik	
	erstes Symptom	Todesursache	Infektion	Krämpfe
31				+
32				+
33		akute Leber- nekrose		+
34	gen. Krämpfe		+	+
35	Zyanose			+
36	gen. Krämpfe	Aspiration	+	+
37	Zyanose	Aspiration	+	+
38	Apnoe	Koagulopathie		+
39	Apnoe	Koagulopathie	+	+
40	Krämpfe	Herzversagen	+	+
41		pulmonales Versagen		
42	Erythrodermie	Sepsis	+	
43	kardiale Komplikation	Herzkatheter- Komplikation	-	+
44	kardiale Komplikation	Herzversagen	-	+
45	kardiale Komplikation	Aspiration	-	+
46	kardiale Komplikation	Herzversagen	-	+
47	kardiale Komplikation	subduales Hämatom	+	-
48	kardiale Komplikation	Herzversagen	-	-
49	Asphyxie	Aspiration	+	+
50	Krämpfe	Sepsis	+	+
51	Zyanose	Bronchopneumonie	+	-
52	Krämpfe	Sepsis	+	+
53	Zyanose	Kardiopathie	+	
54	Zyanose	ungeklärt	+	+
55	Zyanose	Gastroenteritis	-	+
56	intrauteriner Tod			
57	intrauteriner Tod			
58	Krämpfe	Atemstillstand	+	+
59	kardiale Komplikation	Herzversagen		-
60	kardiale Komplikation	Herzversagen		+
61	kardiale Komplikation	Herzversagen		-

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Verlauf (Fortsetzung)		Klinik	
	erstes Symptom	Todesursache	Infektion	Krämpfe
62	kardiale Komplikation	Herzversagen		-
63	kardiale Komplikation	Herzversagen		-
64	kardiale Komplikation	Herzversagen		+
65	kardiale Komplikation	Herzversagen		+
66	Krämpfe	Tumorkachexie	+	+
67	Lobärpneumonie		+	+
68	Zyanose	Herzstillstand bei OP		
69	Krämpfe	Sepsis	+	+
70	Herzgeräusch			-
71	multiple Miß- bildungen			+
72	Herzgeräusch			+
73	gen. Krämpfe	chron. Virus- infekt	+	+
74	Frühgeburt	Zwerchfellhernie		-
75	Zyanose	Herzversagen		-
76	Herzversagen			+
77	Herzgeräusch			+
78	Frühgeburt	Atemstillstand		-
79	Herzgeräusch	Herzversagen		-
80	"Pusteln"	chron. Virus- infekt	+	-
81	Herzversagen			-
82	Zyanose			-
83	Zyanose	Herzversagen		-
84	Herzgeräusch	Sepsis	+	+
85	Herzgeräusch			-
86	Herzgeräusch	Herzversagen		-
87	Dysmorphie			+
88	Herzgeräusch	Herzkatheter- Komplikation		-
89	Herzversagen			+
90	Herzgeräusch	Herzversagen		+
91	Herzversagen	Herzversagen	+	-

Abk.: chron. = chronisch; OP = Operation

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Verlauf (Fortsetzung)		Klinik	
	erstes Symptom	Todesursache	Infektion	Krämpfe
92	Herzgeräusch	Herzkatheter-Komplikation	+	+
93		Herzversagen		
94	Zyanose			+
95	Zyanose	Herzversagen	+	+
96	Zyanose	Herzversagen	+	+
97				
98				
99	Krämpfe		+	+
100	Krämpfe		+	+
101	kardiale Komplikation			-
102	Krämpfe	Herzversagen		+
103	Herzversagen	Herzversagen	+	
104	Herzversagen	Herzversagen	+	
105	Herzversagen	Herzversagen		
106	Herzversagen	Asphyxie		
107	Herzversagen	Herzversagen		
108	Herzversagen	nach Herz OP		
109	Herzversagen	Herzversagen	+	
110	Herzversagen	Herzversagen		
111	Herzversagen	Herzversagen		
112				
113				
114				
115				+
116				
117				+
118				
119				
120				
121				

Tabelle II
(Fortsetzung)

Fallnr.	Verlauf (Fortsetzung)		Klinik	
	erstes Symptom	Todesursache	Infektion	Krämpfe
122				
123				+
124		Herzversagen		
125		Herzversagen		
126		Herzversagen		
127		Herzversagen		
128		Herzversagen		
129	Atemnot			+
130	Krämpfe		+	+
131	Krämpfe	Aspiration		+
132	Krämpfe		-	+
133	Herzversagen	Herzversagen	+	
134		Aspiration	+	+
135	Herzversagen	Koagulopathie	-	+
136	Herzversagen		-	
137	Zyanose			
138	Krämpfe			+
139	Krämpfe	Herzstillstand	+	+
140	Pusteln			+
141	Krämpfe		-	+
142	Krämpfe	Infektion	+	+
143	pulmonales Versagen	pulmonales Versagen		
144	Dysmorphie	Sepsis	+	+
145	Herzversagen	während Herz OP		+
146	Krämpfe	Sepsis	+	+
147	Atemnot	Herzversagen		
148	Zyanose		+	+
149	Zyanose			
150	Krämpfe			+
151	Zyanose		+	
152	Atemnot		+	
153	Krämpfe		+	+

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Klinik und Labordaten (Fortsetzung)			
	Serum-Kalzium	Serum-Phosphat	Serum-PTH	zusätzliche klinische Befunde
1	↓	↑		Zyanose, Anämie, Hyperreflexie
2	↓	↑		Zyanose, syst. Herzgeräusch, Hyperreflexie
3	↓	↑		Azidose, Atemnot
4	↓			Dysphagia lusoria, Zyanose, Atemnot, Hepatomegalie
5	↓			
6				Wachstumsverzögerung
7	↓			
8				seborrhoische Dermatitis, Wachstumsverzögerung
9	↓	↑		Aspirationspneumonie
10	↓	↑		syst. Herzgeräusch
11				
12				
13	↓	↑		
14	↓			
15	↓			transientes Herzgeräusch
16	↓	↑		Wachstumsverzögerung
17	↓	↑		syst. Herzgeräusch, Wachstumsverzögerung
18	↓	↑		syst. Herzgeräusch
19				verzögerte Sprachentwicklung
20	↓	↑		Herzgeräusch, apnoeische Episoden, Wachstumsverzögerung
21	↓	↑		Orthopnoe, syst. Herzgeräusch, Hepatomegalie
22	↓	↑		syst. Herzgeräusch, Lungengeräusch
23	n	n		Schilddrüsendysfunktion
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				

Abk.: ↑ = erhöht, vermehrt; ↓ = erniedrigt, vermindert;
syst. = systolisch; n = normal; PTH = Parathormon;

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Klinik und Labordaten (Fortsetzung)			
	Serum-Kalzium	Serum-Phosphat	Serum-PTH	zusätzliche klinische Befunde
31				
32				
33				
34	↓	↑		Zyanose, Wachstumsverzögerung
35	↓	↑		syst. Herzgeräusch, Wachstumsverzögerung
36	↓	↑		Oligurie
37	↓			syst. Herzgeräusch, Proteinurie
38	↓			syst. Herzgeräusch, Zyanose,
39	↓			Hepatomegalie
40			↓	syst. Herzgeräusch
41	n			Anämie
42	n	↑		Hepatosplenomegalie, Wachstumsverzögerung, GVHR
43	↓			
44	↓			
45	↓			
46	↓			
47	n			Thrombozytopenie
48	↓			
49	↓	↑	-	Zyanose, Dysphagia lusoria
50	↓	↑		syst. Herzgeräusch, Ikterus, Tachykardie
51	↓	↑		syst. Herzgeräusch
52	↓	↑		Hepatomegalie
53	↓	↑		
54	↓	↑		Milchaspilation, Proteinurie
55	↓	↑		syst. Herzgeräusch
56				
57				
58	↓	↑		Malignom, Hepatomegalie
59	↓			Hypothermie
60	↓			Hypothermie, Nierenversagen
61	↓			Hypoglykämie

Abk.: "-" = nicht vorhanden, nicht nachweisbar;
GVHR = "graft - versus - host reaction"

Tabelle II
(Fortsetzung)

Fallnr.	Klinik und Labordaten (Fortsetzung)			
	Serum-Kalzium	Serum-Phosphat	Serum-PTH	zusätzliche klinische Befunde
62	n			
63				
64				
65				
66	↓			
67	↓	↑		
68	n			
69	↓	↑	-	Malignom, Untergewicht Wachstumsverzögerung syst. Herzgeräusch Allergie Typ II
70	n			
71	↓			
72	↓			
73	↓			GVHR ?
74				
75				
76	↓			
77	↓			
78				
79				
80	n			
81	n			
82	n			
83				
84	↓			
85	n			
86				
87	↓			
88	↓			
89	n			
90				
91	n			

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Klinik und Labordaten (Fortsetzung)			
	Serum-Kalzium	Serum-Phosphat	Serum-PTH	zusätzliche klinische Befunde
92	↓		↓	
93				
94	↓			
95	↓		-	Wachstumsverzögerung, Thymopoietin nicht nachweisbar
96	↓			Wachstumsverzögerung, Atemnot, Lymphopenie
97	↓			
98	↓		↓	
99	↓	↑		Herzgeräusch, Dysphagia lusoria, geistig und körperlich retardiert
100	↓	↑	↓	Hypertonie, Dysphagia lusoria, geistig und körperlich retardiert
101	↓			
102	↓			
103	n			
104	↓			
105				
106	n			
107				
108	n			
109	n			
110	n			
111	n			
112	↓		n	
113	↓	n		GVHR? (Exanthem, Eosinophilie, Hepatomegalie)
114	↓	↑		
115	↓		↓	
116	↓		-	
117	↓	↑	-	Oesophagusreflux
118	↓	↑	-	
119	↓	↑	n	
120	↓	↑		Wachstumsverzögerung
121	↓	↑		

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Klinik und Labordaten (Fortsetzung)			zusätzliche klinische Befunde
	Serum-Kalzium	Serum-Phosphat	Serum-PTH	
122	↓	↑	n	
123	↓	↑		
124				Deletion am Chromosom 22
125				Atemnot, partielle Trisomie 20
126				partielle Monosomie 22
127				
128				
129	↓	↑		syst. Herzgeräusch, Hepatomegalie, Tachykardie
130	↓	↑		
131	↓			
132	↓			Wachstumsverzögerung
133				
134				Zyanose, Atemnot, Schilddrüsendysfunktion, Dysphagia lusoria, Wachstumsverzögerung
135	↓			
136	n			
137	n			
138	↓	↑	↓	syst. Herzgeräusch, Wachstumsverzögerung
139	↓	↑	↓	Herzgeräusch, Wachstumsverzögerung
140	↓	↑	-	Wachstumsverzögerung
141	↓			syst. Herzgeräusch, Wachstumsverzögerung
142	↓			
143				intrauterine Wachstumsverzögerung
144	↓	↑	↓	syst. Herzgeräusch, Herzversagen
145	↓			Aspirationspneumonie, Chromosom 22-Deletion, Wachstumsverzögerung
146	↓			Chromosom 22-Deletion, Wachstumsverzögerung
147	↓			syst. Herzgeräusch, Chromosom 22-Deletion
148	↓		↓	syst. Herzgeräusch, Dysphagia lusoria
149	↓	↑	↓	geistig und körperlich retardiert
150	↓			Regurgitation, Dysphagia lusoria
151	↓	↑	↓	syst. Herzgeräusch, Bradykardie, apnoeische Episode
152	↓	↑	↓	syst. Herzgeräusch, Hepatomegalie, periphere Ödeme
153	↓		↓	

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Therapie						Immunologie	
	Ca-Substi- tution	Vit D-Sub- stitution	Hormon- Substitu- tion	Transplantation			Lymphos absolut	E-Rosetten
				Thymus	Parathy- reoidea	Thyreoidea		
31								
32								
33								
34	+			+			n	
35	+	+		+	+	+	n	
36				+			↑	
37	+	+					n	
38								n
39	+							
40	+	+	PTH					
41							n↑	↓
42							n	↓
43	+							
44	+							
45	+							
46	+							
47		+						
48								
49	+	+						
50	+	+					n	n
51	+	+	PTH				n	↓
52	+	+	PTH				n	
53	+	+	PTH, TF V				↓	↓
54	+	+	PTH				n	↓
55	+	+					n↓	
56							n	
57								
58	+							
59								
60								
61								

Abk.: TF V = Thymosin Fraktion V; n↑/↓ = im oberen/unteren Normbereich

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Therapie							Immunologie	
	Ca-Substitution	Vit D-Substitution	Hormon-Substitution	Transplantation			Transfusion	Lymphos absolut	E-Rosetten
				Thymus	Parathyreoidea	Thyreoidea			
92			PTH						
93									
94									
95	+			+	+			n↓	+
96			TP 5					↓	+
97			TF 5					n	+
98			TF 5					↓	+
99		+							+
100	+	+							+
101									+
102								n	+
103									
104									
105									
106									
107									
108									
109									
110									
111									
112									
113								↓	↓
114			TF 5					↓	↓
115			TF 5	+				n	↓
116				+				↓	↓
117			TF 5	+				n↓	↓
118			TF 5					n	↓
119								↓	↓
120								↑	↓
121								n	↓
								n	↓

Abk.: TP 5 = Thymopoietin Pentapeptid

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Therapie							Immunologie	
	Ca-Substi- tution	Vit D-Sub- stitution	Hormon- Substitu- tion	Transplantation			Trans- fusion	Lymphos absolut	E-Rosetten
				Thymus	Parathy- reoidea	Thyreoidea			
122								n	↓
123								n	↓
124									
125									
126									
127									
128									
129	+	+					Erys		↓
130		+	THF					n	↓
131									↓
132			PTH						↓
133									↓
134			TF 5	+				n↓	↓
135									
136								n	
137								n	
138	+	+						↑	↓
139	+							n	↓
140	+	+		+					↓
141	+								↓
142			TPI						↓
143									
144	+	+	TP 5					↓	↓
145	+								↓
146									
147									
148		+							
149	+	+	Leva- miso- le*				Blut		↓
150	+	+							
151	+	+		+					↓
152				+					↓
153			Leva- miso- le					↑	↓

Abk.: TPI = Thymusextrakt vom Kalb; THF = humoraler Thymus-
faktor;

Anm.: * Levamisole = Antihelminthikum mit immunstimulierender
Wirkung

Tabelle II

(Fortsetzung)

Immunologie (Fortsetzung)								
Fallnr.	B-Lymphos	Immunglobuline				kautane Reaktion v. Spät- typ	PHA-Sti- mulation	Bemerkung
		IgG	IgM	IgA	IgE			
1								progressive Lymphopenie
2								
3								
4			n					
5		n	n	n	n			mäßig progressive Lymphopenie, Isohä- maglutinine negativ
6								
7								
8		n†	n†	n†		-	-	
9		n	n	n				
10								
11								
12								
13								
14								
15		n	n	n				
16		n	n	n		-	-	
17		n	n	n		-	-	
18						-	-	
19								
20		n	n	n				
21								
22								
23		n	n	n		-		
24								
25								schwerer zellulärer Immundefekt*
26								
27								mäßiger zellulärer Immundefekt*
28								
29								mäßiger zellulärer Immundefekt*
30								
								normale zellulärer Immunfunktion

Anm.: * keine weiteren quantitativen Angaben

Tabelle II

(Fortsetzung)

Immunologie (Fortsetzung)								
Fallnr.	B-Lymphos	Immunglobuline				kautane Reaktion v. Spät- typ	PHA-Sti- mulation	Bemerkung
		IgG	IgM	IgA	IgE			
31								mäßiger zellulärer Immundefekt*
32								mäßiger zellulärer Immundefekt*
33								normale zelluläre Immunfunktion*
34	+	n	n	n		-	-	Isohämagglutinine positiv
35		n↓	↓	-		-	-	Isohämagglutinine negativ
36			n	n			-	n Komplement
37								n zelluläre + humo- rale Immunität
38								
39								
40	+	n	n	n	n		n	Serum-Thymusfaktor↓
41								
42		↓	↓	-		-	n	progressive Lymphopenie
43								
44								
45								
46								
47								
48								
49	n	n	n	n		-	n	
50		n		n			n	
51							n↓	
52	+	n	↑	n	↓		↓	Isohämagglutinine positiv
53	+	n	↑	↑	↓		↓	Isohämagglutinine positiv
54		n	n	n↓			n	
55						-	n	
56								
57								
58		n↓	n↓	n↓				
59								
60								
61								

Anm.: * keine weiteren quantitativen Angaben

Tabelle II

(Fortsetzung)

Immunologie (Fortsetzung)								
Fallnr.	B-Lymphos	Immunglobuline				kautane Reaktion v. Spät- typ	PHA-Sti- mulation	Bemerkung
		IgG	IgM	IgA	IgE			
62								
63								
64								
65								
66							+	n humorale Immunität
67	↑	n	↑	n	n	↓	↓	
68								Isohämagglutinine positiv
69	↑				↑	-	-	
70								
71								
72								
73								
74								
75								
76								
77								
78								
79								
80								
81								
82								
83								
84								
85								
86								
87								
88								
89								
90						↓	n	
91								

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Immunologie (Fortsetzung)							
	B-Lymphos	Immunglobuline				kautane Reaktion v. Spät- typ	PHA-Sti- mulation	Bemerkung
		IgG	IgM	IgA	IgE			
92						+	n	
93								
94								
95	+	n	n	n	n		+	schwankende Lympho- zytenzahlen
96							+	Lymphopenie
97							n	
98							+	
99	n+	n	n	n		-	n	
100	n	n	n	n	+	-	+	n Komplement
101		n	n	n				
102								
103								
104								
105								
106								
107								
108								
109								Lymphopenie
110								
111								
112		n	n	+			n	spontane T-Zell- Remission
113							+	
114	+	n	n	+			+	
115	+	n	n	n			+	
116	+	n	n	+			-	
117	+	+	n	+			+	
118	n	n	n	n			n+	
119		n	n	n			+	Lymphopenie
120	n	+	n	+			n	spontane Remission
121							+	

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie								sonstige Bemerkungen
	Gesichtsmißbildungen und Dysmorphie								
	Hypertelo- rismus	dyspl/tief Ohren	Mikro- gnathie	Gaumen- spalte	kurzes Lippen- philtrum	kurze Nase	antimongo- loide Augen- spalte	Fischmund	
1									keine Dysmorphie
2			+						
3									
4						+			
5									
6									
7									
8		+	+						
9	+	+			+				
10			+			+	+		
11									
12									
13									
14									
15									
16	+	+			+		+		
17	+	+			+	+			
18	+	+	+						
19						+		+	
20				+					
21									
22									
23									
24									
25								"typisch Di-George"	
26								"typisch Di-George"	
27								"typisch Di-George"	
28								"typisch Di-George"	
29								"typisch Di-George"	
30								"typisch Di-George"	

Abk.: dyspl/tief = dysplastisch und/oder tiefsitzend;

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie									sonstige Bemerkungen
	Gesichtsmißbildungen und Dysmorphie									
	Hypertelo- rismus	dyspl/tief Ohren	Mikro- gnathie	Gaumen- spalte	kurzes Lippen- philtrum	kurze Nase	antimongo- loide Augen- spalte	Fischmund		
31									"typisch Di-George"	
32									keine Dysmorphie	
33									"typisch Di-George"	
34									"typisch Di-George"	
35		+	+		+	+				
36	+		+							
37			+						Cochleaanomalie	
38										
39										
40	+	+	+							
41	+	+						+	kein äußerer Gehörgang	
42	+	+								
43	+					+				
44		+	+		+	+	+			
45		+			+	+				
46									keine Dysmorphie	
47	+	+							keine Dysmorphie	
48										
49		+	+	+						
50								+		
51										
52		+	+	+					Facialisparese	
53										
54		+	+		+					
55										
56										
57										
58										
59									keine Dysmorphie, tiefer Haar- ansatz	
60			+			+				
61		+								

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie							
	Gesichtsmißbildungen und Dysmorphie							
	Hypertelorumismus	dyspl./tief Ohren	Mikrognathie	Gaumenspalte	kurzes Lippenphiltrum	kurze Nase	antimongoloide Augenspalte	Fischmund
91								
92								
93								
94		+	+	+			+	
95								
96								
97								keine Dysmorphie
98	+	+	+					keine Dysmorphie
99		+	+					
100	+	+						
101		+						hoher Gaumen
102								
103	+		+					+
104								
105								
106	+	+	+					
107		+	+		+			hoher Gaumen
108	+	+	+					+
109		+	+		+			+
110								
111								
112								
113								
114								
115								
116								
117				+				
118								Lippenspalte
119								
120								

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie								
	Gesichtsmißbildungen und Dysmorphie								
	Hypertel- orismus	dyspl./tief Ohren	Mikro- gnathie	Gaumen- spalte	kurzes Lippen- philtrum	kurze Nase	antimongo- loide Augen- spalte	Fischmund	sonstige Bemerkungen
122									
123									
124	+	+		+					
125		+							
126		+		+					
127		+							
128				+					Lippenspalte
129	+	+	+	+					
130	+	+	+		+				
131									"typisch Di-George"
132									"typisch Di-George"
133									
134									
135									
136				+					
137	+	+	+	+					
138									
139	+	+	+		+				hoher Gaumen
140			+					+	
141	+		+				+	+	
142									
143		+			+	+			
144		+	+						
145									Uvula bifida
146		+		+					Uvula bifida
147		+	+			+			Lippenspalte
148									mongoloide
149	+	+					+		Augenspalte
150			+						
151	+	+	+				+		
152	+	+	+	+			+		
153	+	+					+		Lippenspalte

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie (Fortsetzung)								Sonstige Mißbildungen an inneren Organen*
	Herz- und Gefäßmißbildungen								
	VSD	Truncus art. com.	AO-Bogen- Anomalie	Fallot'sche Te- tralogie	abnor- male A. subclavia	D. Botal- li-Ano- malie	Pulmonar- art.-miß- bildung	Herz- klappen- fehler	
1			+			+			
2				+					Pulmo, MDT
3									UGT
4	+			+			+	+	UGT, Cerebrum
5									
6									UGT
7					+				Oesophagus
8			+						
9			+		+				
10						+		+	Thyreoidea, MDT
11									UGT, Cerebrum, Milz
12									Cerebrum, Milz
13									
14									Oesophagus
15			+						
16			+		+				Mittelohr
17									
18				+					
19			+						UGT
20	+					+	+	+	
21	+	+				+	+		
22	+	+				+	+		
23			+		+				
24									
25									
26				+					MDT, Pulmo
27		+							
28			+			+			
29			+						
30				+					UGT

Abk.: VSD = Ventrikelseptumdefekt; Truncus art. com. =
Truncus arteriosus communis; AO-Bogen = Aortenbogen;
UGT = Urogenitaltrakt; MDT = Magendarmtrakt;

Anm.: * Die Art der einzelnen Mißbildungen wird im
Kapitel V/5 beschrieben.

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie (Fortsetzung)							
	Herz- und Gefäßmißbildungen							Sonstige Mißbildungen an inneren Organen*
	VSD	Truncus art. com.	AO-Bogen-Anomalie	Fallot'sche Tetralogie	abnormale A. subclavia	D. Botalli-Anomalie	Pulmonararterienmißbildung	Herzklappenfehler
31							+	
32			+					
33				+				
34								"kongenitale Herzerkrankung"
35			+					
36								
37			+	+				UGT, Mittelohr
38	+		+	+			+	+
39	+		+	+		+	+	+
40			+	+				
41	+							UGT, Pulmo, Milz, Mittelohr
42								
43		+						Milz
44			+					Milz
45			+	+				
46			+					
47				+			+	Thyreoidea
48			+					Thyreoidea
49					+			UGT
50	+	+						Milz
51			+					
52								Milz, keine Herzmißbildung
53			+	+	+		+	
54	+		+	+				UGT, Pulmo
55	+		+				+	
56								UGT, Pulmo
57		+						Pulmo
58	+							
59	+		+		+	+		+
60	+		+			+		
61	+	+	+					

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie (Fortsetzung)							Sonstige Mißbildungen an inneren Organen*	
	Herz- und Gefäßmißbildungen								
	VSD	Truncus art. com.	AO-Bogen- Anomalie	Fallot' sche Te- tralogie	abnor- male A. subclavia	D. Botal- li-Ano- malie	Pulmonar- art.-miß- bildung		Herz- klappen- fehler
62	+		+			+			Milz
63	+		+		+	+			
64	+		+		+	+			
65	+		+		+	+			
66									
67			+		+				
68	+					+		+	Mittelohr
69			+			+			
70	+		+						
71	+					+			Thyreoidea, UGT Pulmo, UGT
72		+							
73			+						MDT
74	+		+						UGT
75	+		+						UGT
76			+					+	UGT
77		+			+				
78				+					UGT
79		+			+				MDT
80					+	+			UGT
81	+		+		+				UGT
82		+							
83	+		+		+				
84		+	+						Milz
85	+					+			Cerebrum
86		+							Cerebrum
87	+				+	+			Cerebrum, Thyreoidea
88		+							UGT
89		+	+						
90	+		+						
91	+		+						

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie (Fortsetzung)								Sonstige Mißbildungen an inneren Organen*
	Herz- und Gefäßmißbildungen								
	VSD	Truncus art. com.	AO-Bogen-Anomalie	Fallot'sche Tetralogie	abnormale A. subclavia	D. Botali-Anomalie	Pulmonar-art.-mißbildung	Herzklappenfehler	
92			+						Thyreoidea
93	+		+		+				
94	+		+		+				
95	+		+				+		Milz
96				+					
97		+							
98	+		+						Cerebrum Cerebrum
99			+		+	+			
100			+						
101					+	+			Milz
102			+	+	+				
103	+		+						
104	+	+			+	+			Thyreoidea, Milz
105	+		+					+	
106	+		+					+	
107			+	+	+	+		+	Thyreoidea Milz
108	+	+	+		+	+			
109	+	+	+		+	+			
110	+	+				+			Milz
111	+		+					+	
112	+								
113		+							UGT
114		+							
115	+		+						
116				+					
117					+				
118				+					
119									keine Herz-mißbildung
120									
121			+						

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie (Fortsetzung)								Sonstige Mißbildungen an inneren Organen*
	Herz- und Gefäßmißbildungen								
	VSD	Truncus art. com.	AO-Bogen- Anomalie	Fallot'sche Te- tralogie	abnor- male A. subclavia	D. Botal- li-Ano- malie	Pulmonar- art.-miß- bildung	Herz- klappen- fehler	
122			+						
123	+				+				Pulmo
124	+		+						UGT
125									
126	+		+						
127	+	+							UGT, Pulmo
128	+								UGT
129		+	+						
130									keine Herz- mißbildung
131					+				
132	+								
133	+		+						Milz
134									
135		+							
136		+	+						
137	+	+							
138	+		+						
139		+					+		UGT
140					+				
141								+	
142									
143			+		+			+	UGT
144	+								UGT, Milz
145	+	+							
146	+		+					+	
147	+				+		+		UGT, Thyreoi- dea, Pulmo, Milz
148	+				+	+	+		
149	+	+					+		UGT
150			+						
151	+		+	+				+	
152			+			+			
153	+	+							UGT, MDT

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie (Fortsetzung)							
	Thymus			Parathyreoidea				Autopsie
	Aplasie	Hypo- plasie	Ektopie	Aplasie	Hypo- plasie/ verm. Zahl	Ektopie	normal	
1	+			+				+
2		+	+		+	+		+
3	+			+				+
4	+			+				+
5	+			+				+
6	+			+				+
7	+				+			+
8	+			+				+
9	+			+				
10	+			+				+
11	+							+
12	+							+
13	+			+				
14	+				+			+
15	+			+				+
16	+			+				
17								
18		+	+		+	+		+
19	?							
20	+			+				+
21	+			+				+
22	+			+				+
23	+						+	+
24								
25								
26		+			+			+
27								
28								
29								
30								

Abk.: verm. = vermindert;

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie (Fortsetzung)							
	Thymus			Parathyreoidea				Autopsie
	Aplasie	Hypo- plasie	Ektopie	Aplasie	Hypo- plasie/ verm. Zahl	Ektopie	normal	
31								
32								
33	+			+				+
34								+
35								
36	+			+				+
37	+			+				+
38	+			+				+
39	+			+				+
40		+		+				+
41		+	+		+	+		+
42	+				+			+
43	+			+				+
44	+				+			+
45		+		+				+
46		+		+				+
47		+		+				+
48		+		+				+
49		+	+	+				+
50	+			+				+
51		+	+		+			+
52		+	+		+	+		+
53		+	+		+			+
54	+			+				+
55		+		+				+
56	+				+			+
57	+				+			+
58	+			+				+
59		+		+				+
60		+			+			+
61		+		+				+

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie (Fortsetzung)							
	Thymus			Parathyreoidea				Serien- schnitt Hals/Media- stinum
	Aplasie	Hypo- plasie	Ektopie	Aplasie	Hypo- plasie/ verm. Zahl	Ektopie	normal	
62	+						+	+
63	+							+
64		+						+
65		+						+
66								
67		+	+		+			
68		+	+		+			
69	+			+				+
70	+							+
71		+	+		+			+
72		+	+		+	+		+
73		+		+				+
74	+							+
75	+			+				+
76	+							+
77	+							+
78		+	+				+	+
79		+	+					+
80		+	+		+			+
81	+							+
82	+			+				+
83	+			+				+
84	+				+	+		+
85		+	+		+			+
86	+			+				+
87		+	+	+				+
88		+	+		+			+
89								
90		+	+				+	+
91		+	+					+

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie (Fortsetzung)							
	Thymus			Parathyreoidea				Autopsie
	Aplasie	Hypo- plasie	Ektopie	Aplasie	Hypo- plasie/ verm. Zahl	Ektopie	normal	
92		+	+		+			+
93		+	+		+			+
94		+	+		+	+		+
95	+			+				+
96								
97		+	+	+				
98								
99								
100								
101		+	+					
102		+	+	+				
103		+	+		+			+
104	+			+				+
105		+	+					+
106		+	+	+				+
107		+	+		+			+
108		+	+		+			+
109		+	+		+			+
110	+				+			+
111		+	+		+			+
112								+
113				+				+
114				+				+
115								+
116								
117								
118	+							
119								
120								
121					+			+

Tabelle II

(Fortsetzung)

Fallnr.	Pathologie (Fortsetzung)							
	Thymus			Parathyreoidea				Autopsie
	Aplasie	Hypo- plasie	Ektopie	Aplasie	Hypo- plasie/ verm. Zahl	Ektopie	normal	
122								
123				+				+
124	+			+				+
125								
126	+			+				+
127	+			+				+
128	+							+
129								
130								
131	+			+				+
132								
133		+		+				+
134	+							+
135	+	+		+				+
136	+			+				+
137		+						
138	+							
139	+				+			+
140								
141								
142	+			+				+
143	+			+				+
144	+			+				+
145								
146	+			+				+
147		+	+	+				+
148								
149								
150								
151								
152								
153								

3. Auswertungskriterien

Die in Tabelle II aufgeführten Daten aus publizierten Fallbeschreibungen bilden die Grundlage für die statistische Auswertung dieser Studie. Die Einzelbefunde werden in den folgenden Kapiteln zusammengefaßt und diskutiert. Hierfür werden nur konkrete Angaben der Autoren verwendet und davon nur die, die vor dem Einsetzen einer spezifischen Therapie erhoben wurden (vor allem bei hämatologischen, immunologischen und histologischen Befunden). Manche Autoren gehen nur auf einen isolierten Symptomenkreis des Di-George-Syndroms ausführlich ein, so daß bei einigen Kriterien die Anzahl der Angaben nicht groß genug ist, um statistisch verwertbare Aussagen machen zu können.

Da nicht entschieden werden kann, ob bei den Fällen, die für bestimmte Symptome keine Angaben machen, das entsprechende Symptom nicht vorgelegen hat, nicht untersucht bzw. nicht festgestellt oder nicht erwähnt wird, sind die errechneten Prozentangaben relative Häufigkeiten, bezogen auf die Anzahl der zu dem jeweiligen Kriterium gemachten Angaben. Sie werden als ganze Zahlen angegeben und sind dementsprechend auf- oder abgerundet.

Bei besonders auffälligen Symptomen, wie tetanischen Krämpfen oder kongestivem Herzversagen, darf aber angenommen werden, daß dieses Merkmal nicht vorgelegen hat, wenn es nicht erwähnt wird. Wenn mehrere Mißbildungen gleichzeitig vorgelegen haben, so ist die Zahl der Angaben größer als die Zahl der Fälle.

V. KLINIK

1. Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Schwangerschaft und Geburt verlaufen in der Regel unauffällig (Tabellen III und IV). In 51 Fällen können Aussagen über den Schwangerschaftsverlauf gemacht werden. Dabei lag 6mal ein Hydramnion vor (Fallnr. 10, 11, 106, 107, 110, 143), in 3 Fällen eine intrauterine Wachstumsverzögerung (Fallnr. 56, 57, 105) und 42 Schwangerschaften verliefen normal. Von 3 intrauterinen Wachstumsverzögerungen endeten 2 mit einem intrauterinen Fruchttod (Fallnr. 56, 57).

Die Geburtsverläufe von 52 Di-George-Patienten sind nach Angaben der Autoren genauer analysierbar. In 37 Fällen war der Geburtsablauf normal; 11mal war aus unterschiedlichen Gründen eine Sectio caesarea erforderlich; 4mal wird eine Totgeburt mitgeteilt.

Tabelle III: Schwangerschaftsverläufe bei 51 Fällen mit Di-George-Syndrom

	Zahl der Fälle	% von 51 Fällen
normal	42	82 %
Hydramnion	6	12 %
intrauterine Wachstumsverzögerung	3	6 %

Tabelle IV: Geburtsverläufe bei 52 Fällen mit
Di-George-Syndrom

	Zahl der Fälle	% von 52 Fällen
normal	37	71 %
Sectio	11	21 %
Totgeburt	4	8 %

In 21 Fällen wird vor oder während der Schwangerschaft eine Erkrankung der Mutter angegeben: 5 Fälle mit Alkoholabusus (Fallnr. 117, 138, 139, 140, 141), 4 mit Diabetes mellitus (Fallnr. 39, 41, 61, 143), 3 mit Infektionen (Fallnr. 40, 43, 108; darunter eine Rubella-Infektion), 2 mit Nikotinabusus (Fallnr. 143, 152) und je einmal Struma (Fallnr. 106), Präeklampsie (Fallnr. 103), Anämie (Fallnr. 1), grippeähnliche Erkrankung (Fallnr. 22), Morbus Besnier-Boeck-Schaumann (Fallnr. 52) und partielle Thymusaplasie mit Parathyreoideadepression (Fallnr. 36).

Das Alter der Mutter bei Geburt wird in 48 Fällen angegeben. Davon sind 79 % der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt jünger als 30 Jahre (Abbildung 3).

Hinsichtlich weiterer familiärer Vorbelastungen werden 6 Fälle beschrieben, bei denen entweder beim Vater (Fallnr. 124, 125, 126, 127) oder bei der Mutter (Fallnr. 128, 147) retrospektiv eine Chromosomenaberration festgestellt wurde. Über einen weiteren Patienten mit partiellem Di-George-Syndrom, dessen Mutter eine Chromosomenaberration aufwies, berichteten KELLEY et al. (136). Wegen unzulänglicher Darstellung ist dieser Fall in der Kasuistik nicht berücksichtigt. Geburtsgewicht und Geburtstermin liegen bei einem

hohen Prozentsatz der Patienten ebenfalls im Normbereich (Tabelle V und VI).

Bezüglich des Geschlechts werden 68 männliche und 58 weibliche Patienten angegeben.

Tabelle V: Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei 101 Di-George-Patienten

Geburtsgewicht	Zahl der Fälle	% von 101 Fällen
hypotroph	12	12 %
eutroph	84	83 %
hypertroph	5	5 %

Tabelle VI: Schwangerschaftsalter bei Geburt von 73 Di-George-Patienten

Schwangerschaftsalter	Zahl der Fälle	% von 101 Fällen
am Termin	51	70 %
frühgeboren (≤ 37 . SSW)	21	29 %
übertragen (≥ 42 . SSW)	1	1 %

Abk.: SSW = Schwangerschaftswoche

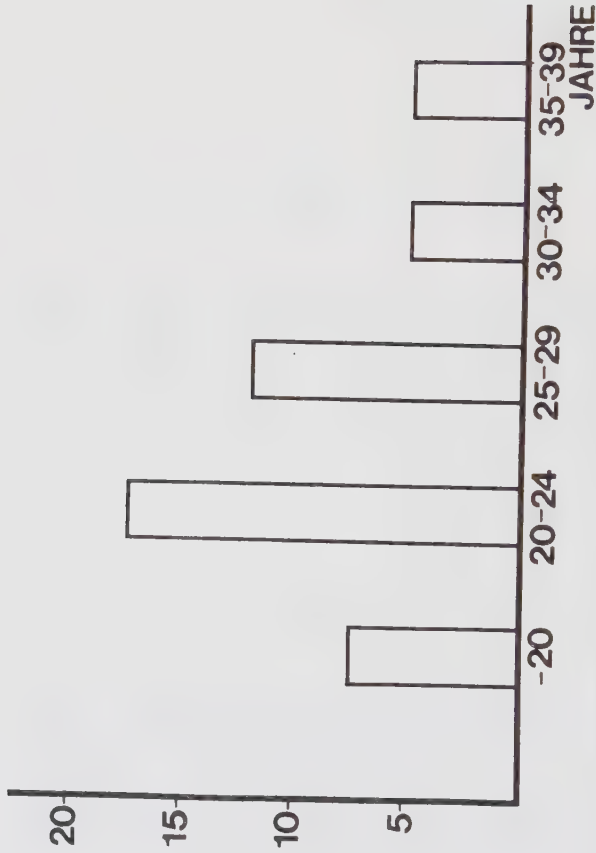


Abbildung 3: Alter der Mütter von 48 Di-George-Kindern zum Zeitpunkt der Geburt

2. Krankheitsverlauf

Bei nahezu allen Patienten manifestiert sich die Krankheit, zumindest durch ein Symptom, im Säuglingsalter. 83 % der Kinder erkranken im ersten Lebensmonat. Eine Ausnahme bietet der Fall von TEWFIK et al. (220) (Fallnr. 66), der erst im Alter von 8 Jahren durch tetanische Anfälle und rezidivierende Hautinfektionen auffällig wurde und gleichzeitig das bisher höchste Lebensalter von 42 Jahren erreichte.

78 % der Kinder sterben im ersten Lebensjahr. In den Abbildungen 4 und 5 wird die Verteilung des Erkrankungszeitpunktes bzw. des berichteten Lebensalters von 115 bzw. 125 Patienten mit Di-George-Syndrom kumulativ dargestellt.

Die klinischen Erstmanifestationen des Di-George-Syndroms äußern sich bei der überwiegenden Mehrheit als kardiale, pulmonale und endokrinologische Komplikationen. Infektionen sind hierbei von untergeordneter Bedeutung. In je einem Fall wird eine Lobärpneumonie bzw. eine schwere Infektion des Respirationstraktes beobachtet. Bei 4 Patienten führten Frühgeburt und intrauteriner Tod zu weiteren diagnostischen Maßnahmen. Je zweimal werden "Pusteln" und Dysmorphiezeichen beschrieben. Die restlichen Erstsymptome verteilen sich auf je einen Fall von Erythrodermie, exzessiven Succus, Ösophagusatresie und multiplen Mißbildungen, und sind somit nicht als spezifische zu werden (Tabelle VII).

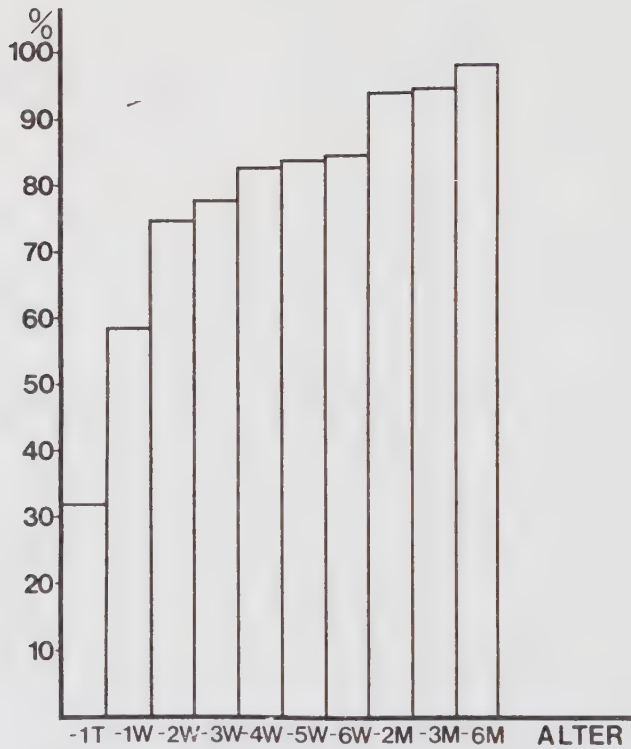


Abbildung 4: Kumulative Darstellung des Patientenalters bei Erkrankungsbeginn von 115 Patienten mit Di-George-Syndrom

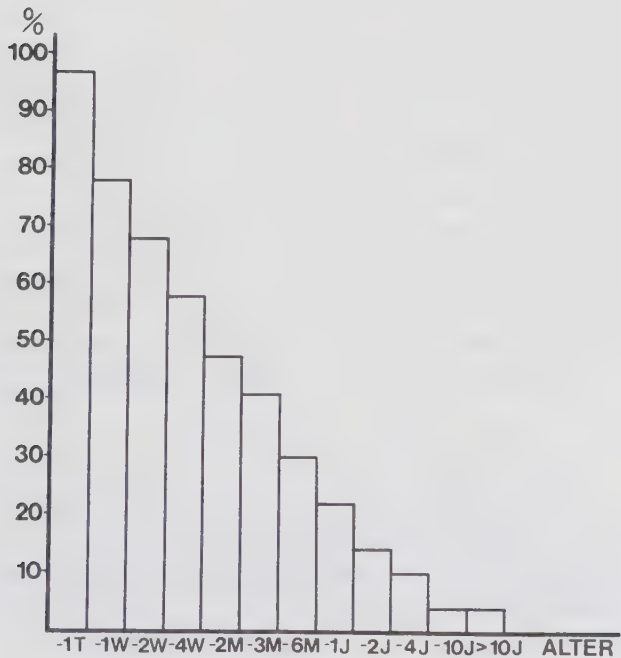


Abbildung 5: Prozentsatz überlebender Patienten mit Di-George-Syndrom (n = 125) zu verschiedenen Lebensaltern

Anm.: Bei 126 Fällen werden Angaben über das Lebensalter gemacht. 100 Patienten waren zum Zeitpunkt der Publikation verstorben, 26 Patienten lebten; diese waren alle älter als 3 Monate. In 5 Fällen wird ein Alter von über 10 Jahren angegeben. Bei Fall 138 wird nur vermerkt, daß er noch lebe.

Tabelle VII: Erste klinische Symptome bei
119 Di-George-Patienten

	Zahl der Fälle	% von 119 Fällen
kardial (patholog. Herzgeräusch, Herzversagen)	41	35 %
pulmonal (Atemnot, Asphyxie)	6	5 %
Krampfanfälle	35	29 %
Zyanose	23	19 %
Hauterscheinungen ("Pusteln", Erythrodermie)	3	3 %
Frühgeburt und intrauteriner Tod	4	3 %
Sonstiges*)	7	6 %

Anm.: *) Dysmorphie, multiple Mißbildungen, Infektion,
exzessiver Succus, Ösophagusatresie

Über die Todesursache werden in 91 Fällen Angaben gemacht.
Darin sind die 4 totgeborenen Patienten nicht enthalten
(Tabelle VIII).

Tabelle VIII: Todesursachen bei 91 Di-George-Patienten

	Zahl der Fälle	% von 91 Fällen
kardial	<u>40</u>	44 %
Herzstillstand	3	
kongenitales Herzversagen	37	
Infektion	<u>20</u>	22 %
Sepsis	7	
Pneumonie	6	
Meningitis	2	
Peritonitis	2	
chronische Virusinfektion	2	
Gastroenteritis	1	
Sonstiges	<u>31</u>	34 %
Aspiration	7	
Apnoe	6	
Herzkatheter-Komplikation *)	6	
während und nach Herz-OP	3	
Koagulopathie	3	
bei Azidosetherapie *)	1	
Laryngospasmus	1	
Zwerchfellhernie	1	
subdurales Hämatom	1	
akute Leberzellnekrose	1	
Tumorkachexie	1	

Anm.: Die mit *) vermerkten Todesursachen sind alle als Folge der Hypokalzämie zu verstehen. Nach CONLEY et al. (53) sind die Todesfälle bei einer Angiokardiographie als Folge einer Hypokalzämie, erschwert durch Hyperkaliämie infolge Gewebstrauma und daraus resultierender Arrhythmie zu verstehen. Auch die Bikarbonatbehandlung bei Azidose kann laut CONLEY et al. (53) und FLASHBURG et al. (77) zu hypokalzämischen Krisen führen, da bei basischem pH die Kalziumbindung an Serumproteine zunimmt.

3. Herz- und Gefäßmißbildungen

CONLEY et al. (53) fanden bei 804 Autopsien von Kindern mit kongenitaler Herzerkrankung in 3 % der Fälle eine angeborene Thymushypo- bzw. -aplasie. Umgekehrt weisen etwa 86 % der Patienten mit Di-George-Syndrom eine Herz- und Gefäßmißbildung auf, die in Kombination und Schweregrad sehr stark variieren kann. Die häufigsten Beobachtungen sind in Tabelle IX zusammengestellt.

Wie aus Tabelle IX ersichtlich wird, machen Aortenbogenanomalien 60 % der Herz- und Gefäßmißbildungen bei Di-George-Patienten aus. Bei 42 Fällen wird ein rechter Aortenbogen angegeben, der klinisch symptomlos bleiben kann. In der Allgemeinbevölkerung beträgt die Häufigkeit eines rechten Aortenbogens 0,04 bis 0,1 % (80). MOERMANN et al. (170) und FINLEY et al. (76) beschrieben je 2 Fälle, bei denen ein rechter Aortenbogen mit einem unterbrochenen Aortenbogen (IAA = interrupted aortic arch) kombiniert ist. Bezogen auf die Gesamtzahl der Di-George-Patienten mit Herz- und Gefäßmißbildung kommt ein unterbrochener Aortenbogen bei 20 % der Fälle vor. Laut COLLINS-NAKAI et al. (52) beträgt die Häufigkeit von IAA im Gesamtgut der schweren kongenitalen Herzfehler 1,3 %. Somit besteht zwischen einem IAA und assoziiertem Di-George-Syndrom eine signifikant erhöhte Inzidenz. In den meisten Fällen (24 von 26) ist ein IAA mit einem anderen Herzfehler kombiniert, am häufigsten mit einem VSD (21 Fälle).

Bezüglich der Klassifikation von IAA nach CELORIA und PATTON (45) (Abbildung 6) tritt am häufigsten Typ B auf (15 Fälle). Dies steht im Einklang mit den Befunden aus allgemeinen Studien über kongenitale Herzerkrankungen. Ein Typ A wird nur in einem Fall (Fallnr. 102) beschrieben.

Tabelle IX: Zusammenstellung der häufigsten Herz- und Gefäßmißbildungen von 131 Patienten mit Di-George-Syndrom

	Zahl der Fälle	% von 131 Fällen
(1) <u>Aortenbogenanomalien</u>	<u>79</u>	<u>60 %</u>
rechter AO-Bogen	42	32 % (0,01-1)
unterbrochener AO-Bogen	26	20 % (1,3)
fibrotischer AO-Bogen	1	1 %
Aortenisthmusstenose	2	2 % (2,3)
doppelter AO-Bogen	5	4 %
vergrößerter AO-Bogen	2	2 %
abnormer AO- und Pulmonalbogen	1	1 %
(2) <u>Ventrikelseptumdefekte</u>	<u>61</u>	<u>47 % (22)</u>
(3) <u>abnorme A. subclavia</u>	<u>33</u>	<u>25 %</u>
A. subclavia dextra	23	18 %
A. subclavia sinistra	10	8 %
(4) <u>Truncus arteriosus communis</u>	<u>32</u>	<u>24 % (2 - 3)</u>
(5) <u>Ductus Botalli-Anomalien</u>	<u>29</u>	<u>22 %</u>
peristierend	22	17 % (12)
fehlend	5	4 %
bilateral	1	1 %
aus A. subclavia	1	1 %
(6) <u>Pulmonalarterienmißbildungen</u>	<u>17</u>	<u>13 %</u>
Atresie	6	5 %
Stenose	6	5 % (12)
Hypoplasie	3	2 %
Dilatation	1	1 %
nur eine vorhanden	1	1 %
(7) <u>Fallot'sche Tetralogie</u>	<u>19</u>	<u>15 % (10)</u>
(8) <u>Herzklappenfehler</u>	<u>16</u>	<u>12 %</u>
(9) <u>Foramen ovale apertus</u>	<u>10</u>	<u>8 %</u>

Anm.: nur in 4 Fällen (Fallnr. 5, 6, 52, 119) wird vermerkt, daß keine Herz- und Gefäßmißbildung vorliegt. Bei den restlichen 14 Patienten, vor allem bei denen mit längerer Lebensdauer, darf angenommen werden, daß solche nicht vorliegen bzw. klinisch nicht relevant sind. Die Angaben in Klammern beziehen sich auf die Häufigkeit in Prozent im Gesamtgut der kongenitalen Herzerkrankungen (Angaben nach (52, 53, 80, 207)).

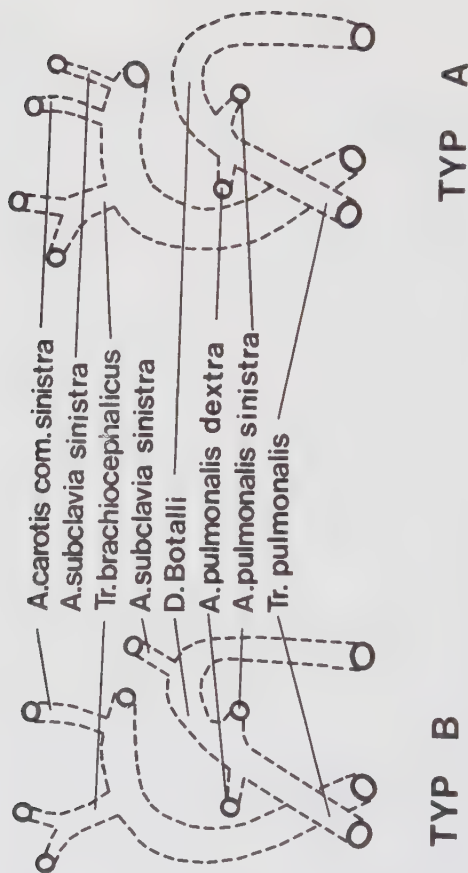


Abbildung 6:

Typ B und Typ A des IAA (= interrupted aortic arch)
 nach CELORIA und PATTON (45)

Nach CELORIA und PATTON (45) lassen sich auch Aortenisthmusstenosen vom juvenilen Typ in Gruppe A einordnen. Einer hypoplastischen bzw. fibrotischen Aorta ascendens liegt derselbe Fehlmechanismus zugrunde (siehe Kapitel XI/3).

Für die Lebenserwartung eines Kindes mit Di-George-Syndrom stellt das Vorliegen eines IAA einen prognostisch entscheidenden Faktor dar, da nach COLLINS-NAKAI et al. (52) die durchschnittliche Lebenserwartung für Kinder mit unbehandeltem IAA weniger als eine Woche beträgt.

Eine weitere typische Gefäßmißbildung für das Di-George-Syndrom ist eine abnorme A. subclavia. Das Verhältnis zwischen einer aberrierenden A. subclavia dextra zu einer aberrierenden A. subclavia sinistra beträgt 2,3 : 1 bei den in dieser Arbeit erfaßten Patienten. Nur in 4 Fällen wird keine weitere Herz- oder Gefäßmißbildung beschrieben. 15 Patienten weisen zusätzlich einen VSD, 13 eine Ductus Botalli-Anomalie, 9 einen IAA, 4 einen Truncus arteriosus communis und 3 eine Fallot'sche Tetralogie auf. Auch Herzklappenfehler, Pulmonalarterienstenosen und eine Transposition der großen Gefäße können assoziiert sein. Klinisch äußert sich eine abnorme A. subclavia dextra in einer Dysphagia lusoria infolge Kompression der dorsalen Ösophaguswand.

Für das Vorkommen eines Truncus arteriosus communis ergibt sich aus dieser Fallstudie eine Häufigkeit von 24 %. Im Vergleich dazu beziffern CONLEY et al. (53) die Häufigkeit im Gesamtgut der kongenitalen Herzerkrankungen mit 2 bis 3 %.

Eine embryogenetisch und morphologisch ähnliche Herzerkrankung ist die Fallot'sche Tetralogie. Sie wird in 15 % der Di-George-Fälle beobachtet.

Die aufgeführten Herzklappenfehler betreffen vorwiegend die Semilunarklappen. An der Pulmonalklappe werden 7 atretische, 3 stenotische und eine bikuspidale Mißbildung beschrieben, während an der Aortenklappe nur bikuspidale Formen vorkommen. Der einzige mitgeteilte Mitralklappenfehler (Fallnr. 143) wird nicht näher erläutert. Nur in einem Fall tritt ein Herzklappenfehler als einzige Mißbildung auf, in 15 Fällen in Kombination mit anderen Vitien, wie vor allem VSD und abnormale AO-bögen (je elf Fälle). MOERMANN et al. (170) beschreiben einen Fall (Fallnr. 106) mit kombiniertem Aorten- und Pulmonalklappenfehler.

Außer den oben genannten sind noch eine Reihe weiterer Herz- und Gefäßmißbildungen beschrieben worden: Atriumseptumdefekt (5 Fälle), Ventrikelhypertrophie (4 Fälle), Atriumhypertrophie (1 Fall), Herzwandaneurysma (1 Fall), zervikale Aorta (1 Fall), Transposition der großen Gefäße (3 Fälle), bilaterale bzw. persistierende linke Vena cava superior (2 Fälle), Hemikard (1 Fall), fehlender Papillarmuskel (1 Fall), "double outlet right ventricle" (1 Fall), abnorme Vv. pulmonales (1 Fall).

Diese genannten Mißbildungen treten aber nur vereinzelt auf und können nicht als spezifische Mißbildungen betrachtet werden.

Bemerkenswert ist, daß die bei Di-George-Syndrom häufig beobachteten Herz- und Gefäßmißbildungen im Allgemeingut der kongenitalen Herzerkrankungen einen geringen Prozentsatz ausmachen.

Die Lebenserwartung von Kindern mit Di-George-Syndrom wird in den ersten Lebenstagen ganz entscheidend vom Schweregrad der Herzmißbildung bestimmt.

4. Dysmorphiezeichen

Gesichtsmißbildungen sind häufig mit dem Di-George-Syndrom vergesellschaftet, so daß manche Autoren nur von einer Dysmorphie "typisch Di-George" sprechen (in 13 Fällen). Insgesamt wird bei 77 Fällen angegeben, ob eine Mißbildung dieser Art vorlag oder nicht. Von 12 Patienten wird berichtet, daß sie keinerlei äußerlich sichtbare Mißbildungen aufwiesen, in 76 Fällen wird keine Angabe gemacht. Die restlichen 52 Patienten werden genauer beschrieben. Die häufigsten Befunde sind in Tabelle X aufgelistet. Demnach treten bei 83 % der Kinder Gesichtsmißbildungen auf.

Tabelle X: Häufigste Dysmorphiezeichen im Gesichts- und Mundbereich bei 52 Patienten mit Di-George-Syndrom

	Zahl der Fälle	% von 52 Fällen
dysplastische und/oder tief sitzende Ohren	43	83 %
Mikrognathie	31	60 %
Hypertelorismus	25	48 %
Gaumenspalte	15	29 %
kurzes Lippenphiltrum	13	25 %
kurze Nase	9	
mit zentraler Impression	2	21 %
Fischmund	9	17 %
antimongoloide Augenfalte	9	17 %
Lippenspalte	7	14 %
Uvula bifida	5	10 %
hoher Gaumen	4	8 %

Ansonsten werden noch beschrieben: Epikanthus (2 Fälle), kurzer Hals (2 Fälle), Asymmetrie des Gesichtes (2 Fälle), tiefer Haaransatz (1 Fall), prominente Stirn (1 Fall), mongoloide Augenfalte (1 Fall), Ankylose des Mandibulage-lenkes (1 Fall), fehlender externer Gehörgang (1 Fall), Iriscolobom (1 Fall), Katarakt (1 Fall).

Demnach zeichnet sich eine typische Gesichtsmißbildung aus durch tiefsitzende und meist dysplastische Ohren, durch Hypertelorismus und Mikrognathie, durch Gaumenspalte, kurze Nase, kurzes Lippenphiltrum, Fischmund und antimongoloide Augenfalte. Ausprägung und Kombination dieser Merkmale können jedoch sehr unterschiedlich sein. Sie sind schon kurz nach der Geburt zu bemerken (23). Zwar ist keine faziale Mißbildung für sich pathognomonisch, dennoch ergibt die Kombination der vielfältigen fazialen Veränderungen wie bei einem Mosaik eine typische Di-George-Dysmorphie (Abbildung 7).

In einer Studie von 13 Kindern mit Di-George-Syndrom fanden HUFF und LISCHNER (125) nur in 2 Fällen typische Gesichtsmißbildungen. LISCHNER et al. (154) vermerkten daraufhin, daß diese nach ihren Erfahrungen vor allem bei Kindern zu finden sind, die keinen schweren Herzfehler aufweisen. Aus dieser Studie ergeben sich von den Autoren, die zu beiden Kriterien Angaben machen, 25 Fälle mit sowohl typischer Gesichtsmißbildung als auch schwerem Herzfehler, 8 Fälle nur mit Herzfehler und 2 Fälle nur mit Dysmorphie. Eine typische Gesichtsmißbildung wurde dann als solche gewertet, wenn mindestens zwei der oben aufgeführten Merkmale vorhanden waren; eine schwere Herzmißbildung, wenn ein IAA, ein Truncus arteriosus communis und/oder eine Fallot'sche Tetralogie vorlag.

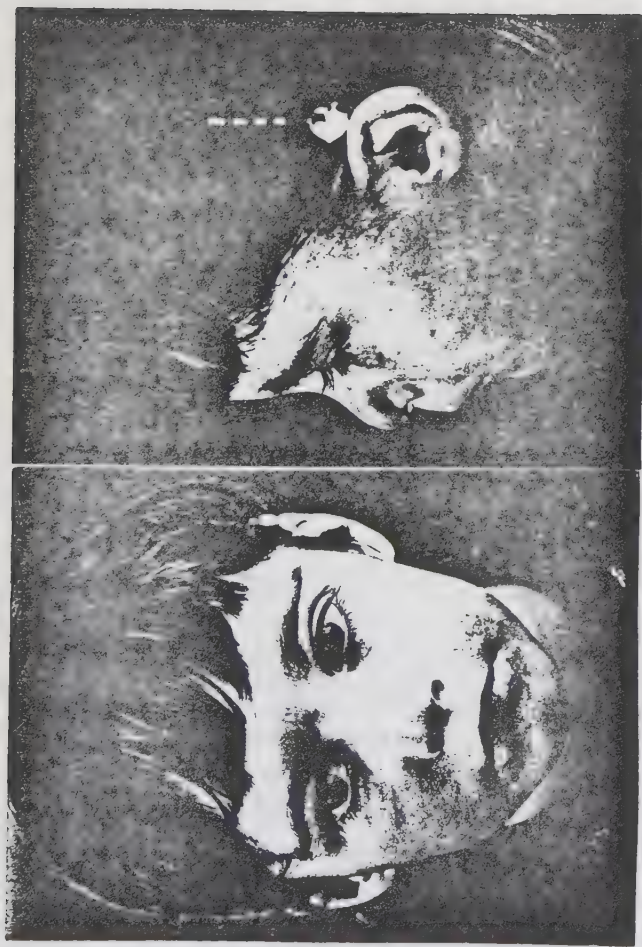


Abbildung 7:

Vierjährige Patientin mit partiellem Di-George-Syndrom, dysplastischen, tiefsitzenden Ohren, Mikrognathie und kurzer, breiter Nase (in Betreuung von Dr. E. Scherzer, Kinderkrankenhaus Passau und Prof. Dr. Bühlmeier, Deutsches Herzzentrum München)

5. Sonstige Begleitmißbildungen

Außer den bereits beschriebenen für ein Di-George-Syndrom typischen Herz- und Gesichtsmißbildungen, wird bei insgesamt 53 Patienten noch ein weites Spektrum von Begleitmißbildungen beschrieben.

Am häufigsten sind Mißbildungen des Urogenitaltraktes, von denen bei 28 Patienten berichtet wird. Vor allem die Nieren und ableitenden Harnwege sind betroffen: 9 Fälle mit Hydroureter, 5 mit Hydronephrose, 6 mit Nierendysplasie bzw. -agenesie, 3 mit Ureteragenesie, 3 mit Nierenzysten, 4 mit Nephrokalzinose und je ein Fall mit Zystenniere und Nierenkelchektasie werden erwähnt. Weiterhin werden in zwei Fällen fehlende Nierengefäße und in einem Fall eine Blasen-dilatation beobachtet.

Am zweithäufigsten sind Mißbildungen der Milz (17 Fälle): Hypoplasie (6 Fälle), Aplasie (2 Fälle), Hyperplasie (6 Fälle), akzessorische Milz (3 Fälle) (siehe auch Kapitel VII).

Recht häufig sind auch Lungenmißbildungen (16 Fälle). Dabei wird vor allem eine abnorme Lappung des rechten Lungenflügels beobachtet (9 von 16 Fällen). Ansonsten handelt es sich um hypoplastische bzw. hypovaskularisierte Lungen. Auch ein fehlender linker Lungenflügel und eine totale Lungenaplasie kommen vor.

Mißbildungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes weisen 6 Fälle auf. Darunter werden vor allem Ösophagusatresien, unvollständige Darmrotation, Analatresie, Meckel'sches Divertikel, Magendivertikel und in 2 Fällen eine Gallenblasenagenesie beschrieben.

Relativ häufig sind auch Gehirnmißbildungen. Bei 6 von 10 Fällen wurde ein Mikrocephalus, bei 3 von 10 ein Anencephalus, bei 2 von 10 ein Arrhinencephalus und in je einem

Fall ein hypoplastisches Corpus Callosum und ein Lissencephalus nachgewiesen.

Mißbildungen der Thyreoidea, die bei 9 Kindern angegeben werden, verdienen wegen der embryologischen Herkunft des Organs aus Schlundbogen und IV. Schlundtasche und ihrer topographischen Beziehung zu Parathyreoidea und Thymus eine besondere Beachtung. Siebenmal wird ein fehlender Isthmus, je zweimal eine Hypoplasie und Struma congenita und je einmal ein fehlender linker bzw. rechter Lappen vermerkt. In 15 Fällen wird eine normale Thyreoidea angegeben. HONG et al. (116) beschreiben einen Fall mit normaler Parathyreoidea, aber fibrotischer Thyreoidea.

Im Bereich des Genitale werden je 2 Fälle mit Mikropenis und Hypospadie, 1 Fall mit unterentwickeltem Hoden und bei einer Patientin ein Uterus bicornis angegeben.

Weiterhin werden Fehlbildungen beschrieben, die in den Bereich der Orthopädie fallen, wie Wirbelanomalien, Klumpfüße, Hammerzehen, Klinodaktylie, überlappende und verdoppelte Zehen, Beugekontrakturen, Synostosen der Rippen. Diese sind jedoch selten; sie werden jeweils nur ein- bis zweimal vermerkt.

Ebenso kommen Inguinalhernien (2 Fälle), Umbilicalhernien (3 Fälle) und Zwerchfellhernien (2 Fälle) vor. Mißbildungen des Mittelohres werden bei 4 Kindern beschrieben (Fallnr. 16, 37, 41, 68). In 3 Fällen war der Stapedius betroffen, in 2 Fällen das ovale Fenster. Bei 2 Kindern (Fallnr. 37, 41) bestand zusätzlich eine Innenohrbeteiligung mit Cochleaanomalie bzw. Cochlea- und Vestibularisanomalie.

Schließlich wird noch in je einem Fall eine Choanalatresie, eine Aplasie des Tractus olfactorius und eine Fazialis- und Glossopharyngeusparese beobachtet. Abbildung 8 zeigt eine schematische Übersicht der Häufigkeitsverteilung von Organmanifestationen beim Di-George-Syndrom.



Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der Begleitmisbildungen bei 153 Patienten mit Di-George-Syndrom

6. Hypoparathyreoidismus

Ein Kardinalsymptom des Di-George-Syndroms ist der primäre Hypoparathyreoidismus infolge einer Epithelkörpermißbildung (siehe auch Kapitel VII). Einen ersten Hinweis hierfür bietet meist das Auftreten von Krämpfen (83 von 114 Fällen, was einer Häufigkeit von 73 % entspricht). Diese äußern sich meist in einer neuromuskulären Übererregbarkeit mit kurzdauernden Kontraktionen, öfters auch in typischen tetanischen Krämpfen mit Pfötchen- und Geburtshelferstellung der Hände und Pes-equino-varus-Stellung der Füße.

Die Serumelektrolytbestimmung ergab bei 21 von 124 Patienten (= 17 %) einen normalen und bei 103 von 124 (= 83 %) einen erniedrigten Serum-Ca-Wert. Hierzu werden in 55 Fällen genaue Werte angegeben. Bei 41 liegt der Ca-Wert zwischen 5 und 8 mg/100 ml, bei 14 Patienten darunter. Werte von 1,5 bis 2 mg/100 ml wurden bei 4 Patienten gemessen.

Serumphosphat wurde bei 47 Patienten bestimmt. 35 wiesen einen erhöhten, 12 einen normalen Wert auf.

Parathormon im Serum war bei 3 von 26 untersuchten Fällen normal, bei 15 erniedrigt und bei 8 von 26 nicht nachweisbar.

Bezüglich der Diskrepanz zwischen der Häufigkeit von erniedrigten Ca-Werten (83 %) und dem Auftreten von Krämpfen (77 %) lassen sich nur Vermutungen anstellen. Zum einen können lavierte Formen leichter übersehen werden, zum anderen ist der Effekt einer Hypokalzämie auch von den Konzentrationen anderer Anionen (HCO_3^- , HPO_4^{--}) und Kationen (K^+ , Mg^{++} , H^+) im Serum abhängig. Diese werden aber meist nicht angegeben.

Die in Fallnummer 16 von KRETSCHMER et al. (145) beschriebene Katarakt kann als Folge einer chronischen Hypokalzämie

betrachtet werden. Es ist dagegen umstritten, ob die bei manchen Fällen beobachtete geistige Retardierung unter anderem mit tetanischen Anfällen in Verbindung gebracht werden kann.

Auf die Bedeutung des Hypoparathyreoidismus als Erstsymptom des Di-George-Syndroms ist schon eingegangen worden. Allgemein läßt sich sagen, daß sich dieser endokrinologische Defekt frühzeitig manifestiert und daß er, wenn keine schwere Herzmißbildung vorliegt, die Lebenserwartung der Kinder in den ersten Lebenswochen entscheidend beeinflusst.

Die Trias von Säuglingstetanie, kongenitaler Herzerkrankung und Dysmorphie während der Neugeborenenperiode sollte den Verdacht auf ein Di-George-Syndrom wecken, da diese drei Symptome sehr häufig mit dem Di-George-Syndrom vergesellschaftet sind und vor allem in dem kombinierten Auftreten pathognomonisch sind.

7. Infektionen

Während in den ersten Lebenstagen und -wochen die kardialen und endokrinologischen Defekte das klinische Bild beherrschen, wird mit zunehmendem Alter eine vermehrte Infektionsanfälligkeit beobachtet, die auf eine immunologische Ausfallserscheinung hinweist. Gleichzeitig nimmt der Prozentsatz der Infektionstodesfälle mit zunehmendem Lebensalter der Kinder stark zu. Von den 20 Kindern, die im Alter zwischen 3 und 12 Monaten verstarben, lag die Ursache bei 10 Fällen in einer schweren Infektion, so vor allem Pneumonie und Sepsis.

FREEDOM et al. (80) berichten von einem Patienten, der neun Jahre überlebte und Zeit seines Lebens an keiner bedrohlichen Infektion erkrankte, trotz einer autopsisch nachgewiesenen Thymusaplasie (Fallnr. 33).

Bei 56 von 68 Patienten wurden Infektionen beobachtet. Die Lokalisation der Infektionen ist variabel (Tabelle XI). Sie treten häufig polytop und rezidivierend auf, oft auch als bakterielle Mischinfektion. Bevorzugt befallen werden Respirations- und Verdauungstrakt, aber auch septische Verlaufsformen kommen vor.

Tabelle XI: Häufigste Infektionen bei 56 Di-George-Patienten

	Zahl der Fälle	% von 56 Fällen
Pneumonie	22	39 %
Bronchiolitis	2	4 %
Infektion der oberen Luftwege	9	16 %
Stomatitis	6	11 %
Otitis media	6	11 %
Infektion des Magen- Darm-Traktes	8	15 %
Peritonitis	2	4 %
Infektionen des Urogenitaltraktes	8	15 %
bakterielle Meningitis	3	5 %
kutane Moniliasis	2	4 %
systemische Moniliasis	2	4 %
Sepsis	4	7 %

Nur in relativ wenigen Fällen wurden die Erreger isoliert bzw. angegeben; diese sind in Tabelle XII zusammengestellt.

Tabelle XII: Erregerisolate und Organlokalisation von Infektionen bei 17 Patienten mit Di-George-Syndrom

	bakteriell								viral			mykotisch	
	Klebsiella	Staphylococcus aureus	Diplococcus pneumoniae	E. coli	Proteus	Pseudomonas	Streptococcus faecalis	Salmonella	Parainfluenza	Cytomegalie	Echo	Candida	Pneumocystis carinii
Pneumonie	2	1				1	1	1	1	1		1	3
Infektion der oberen Luftwege		3	2	1	2	1						4	
Stomatitis												6	
Otitis media		2	1		1	1						1	
Infektion des Magen-Darm-Traktes												4	
Infektion des Urogenitaltraktes	1				1					1		1	
Meningitis	1	1											
Haut												2	
Sepsis	2	1					1					2	
ohne Lokalisationsangabe	1									3	1	1	1
GESAMT					28					7		22	4

Anm.: Aufgrund von Mischinfektionen und Polytypie ist die Zahl der Einzelangaben größer als die Zahl der Patienten.

Bakterielle Erreger wurden bei insgesamt 17 Patienten isoliert. Hier stehen neben Staphylococcus aureus vor allem Klebsiellen im Vordergrund. Invasionen mit Klebsiellen führten in 3 Fällen zum Tode. Überhaupt machen unter den infektiösen Todesursachen die bakteriellen Erreger mit 7 Fällen den Hauptbestandteil aus.

Virale Infektionen wurden nur bei 7 Patienten angegeben, wobei in 5 Fällen das Cytomegalievirus isoliert werden konnte. Jedoch dürfte die Ursache der scheinbar höheren Anfälligkeit für bakterielle Erreger in einem einfacheren Nachweisverfahren zu sehen sein.

Bei den mykotischen Infektionen (insgesamt bei elf Patienten angegeben) handelt es sich um einen Befall mit Candida albicans. Bevorzugt finden sich Erkrankungen der Schleimhäute der oberen Luftwege, des Gastrointestinaltraktes und der Haut. Auch systemischer Candida-Befall wird in 2 Fällen beobachtet.

Eine Infektion mit dem protozoenähnlichen Erreger Pneumocystis carinii, die häufig im Zusammenhang mit zellulärer Abwehrschwäche beobachtet wird, wird bei 4 Patienten gefunden. In einem Fall (Fallnr. 8) führt sie zum Tode. Nachgewiesen wurde der Erreger meist erst bei Obduktion.

Die häufige klinische Manifestation einer Infektion mit opportunistisch-pathogenen Keimen weist auf einen in seiner Immunfunktion beeinträchtigten Wirt hin. Deswegen sollte auf eine Schutzimpfung der Kinder mit BCG-Impfstoff, Variolla-Vakzine u. a. verzichtet werden.

Bemerkenswert ist, daß von den insgesamt 20 Patienten, die infolge einer schweren Infektion verstarben, bei 15 (= 75 %) eine Thymusaplasie nachgewiesen werden konnte.

8. Neoplasien

Über ein stark erhöhtes Risiko für die Entstehung von Malignomen bei Immundefizienzsyndromen ist in der Literatur mehrfach berichtet worden (85, 111, 115, 164, 233). Zum Beispiel wird bei Ataxia teleangiectasia und kongenitaler Agammaglobulinämie eine 1 000- bis 10 000fach höhere Inzidenz angegeben als in einer Vergleichspopulation (138, 233). Eine landesweite Untersuchung in Japan an Patienten mit primären Immundefekten ergab ein 120fach erhöhtes Risiko (111). Bei Patienten mit Di-George-Syndrom sind bisher jedoch nur in zwei Fällen maligne Erkrankungen beschrieben worden (14, 220).

ASSAMOTO und FURUTA (14) fanden bei ihrem mit 46 Tagen verstorbenen Patienten bei der Autopsie mehrere gut umschriebene Gliome mit paraventrikulärer Lokalisation. Aus Gewebeproben von Gehirn und Intestinum konnte Echo-Virus, aus Lunge, Milz und Lymphknoten Cytomegalie-Virus isoliert werden.

TEWFIK et al. (220) beschrieben einen Patienten mit einem Karzinom der Mundschleimhaut. Im Verlauf von vier Jahren kam es wiederholt zu Rezidiven und lokalen Metastasen, bis der Patient im Alter von 42 Jahren an der Tumorkachexie verstarb. Seit 22 Jahren bestand eine orale und systemische Candidiasis.

Beide Fälle lassen an eine virale Onkogenese bzw. an eine maligne Entartung bei chronischer Entzündung denken, verursacht durch einen primären Defekt im immunologischen Überwachungssystem, welches vornehmlich von T-Zellen ausgeübt wird.

Die Erklärung dafür, warum beim Di-George-Syndrom im Vergleich zu anderen Immundefekten auffällig wenig Malignome beobachtet worden sind, steht noch aus. Als entscheidendes

Argument dürfte die geringe Lebenserwartung gelten. WALDMAN (233) gibt für immunsuppressiv behandelte Kinder eine Latenzzeit bis zur Tumorentstehung von unter zehn Jahren an. Beobachtungen an Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom zeigten eine Inzidenzrate von 15 % mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 1,5 und 5 Jahren (24). Beim Di-George-Syndrom überleben nur 22 % das erste und nur 4 % erreichen das zehnte Lebensjahr. Leider wird nur bei 2 von den letzteren Di-George-Patienten ein immunologischer Status beschrieben; diese weisen einen geringgradigeren Immundefekt auf. Dementgegen steht der Fall von ASSAMOTO und FURUTA (14), bei denen das Kind nur 46 Tage alt wurde.

Bemerkenswert ist auch, daß beide Malignome bei Di-George-Syndrom nicht vom lymphoretikulären Gewebe ausgehen wie allgemein bei einem signifikanten Prozentsatz der Fälle mit Immundefekten beobachtet wurde (115).

9. Sonstige klinische Zeichen

Die in 9 Fällen berichtete Hepato- bzw. Hepatosplenomegalie wurde meist in Verbindung mit Infektionen festgestellt und kann deswegen nicht als spezifisches diagnostisches Zeichen gelten.

Bei 15 Fällen wurde eine zum Teil beträchtliche Wachstumsverzögerung (unter 3er Perzentile) festgestellt. Versuche an "nackten" Mäusen zeigten, daß eine Thymustransplantation (96) bzw. der Aufenthalt in keimfreien Räumen (209) ein "Wasting syndrom" verhindern konnten. Somit ließen sich für den körperlichen Entwicklungsrückstand bei Di-George-Patienten neben schweren Herzfehlern vor allem die chronisch rezidivierenden Infektionen als Ursache heranziehen.

Die öfters berichtete Dysphagia lusoria bestand meist im Zusammenhang mit einer abnormen A. subclavia dextra, die

hinter der A. subclavia sinistra aus der Aorta entspringt und durch ihren Verlauf die dorsale Ösophaguswand komprimiert.

Die Ursache der in 3 Fällen vermuteten "graft versus-host"-Reaktion (GVHR) (Fallnr. 42, 73, 113) wird im Kapitel VIII diskutiert.

Röntgenologisch ergeben sich einige typische Befunde. Bei frontalem Strahlengang zeigt sich charakteristischerweise ein schmales Mediastinum: ein Thymusschatten läßt sich nicht abgrenzen. In seitlicher Projektion weist der Retrosternalraum vermehrte Transparenz auf, wenn kein Thymusgewebe vorhanden ist. Durch fehlendes überlappendes Thymusgewebe springen prominente Pulmonalarterien deutlicher hervor. Auch rechte Aortenbögen werden häufig schon röntgenologisch diagnostiziert. Es muß jedoch beachtet werden, daß röntgenologische Befunde von fehlendem Thymusgewebe nicht pathognomonisch sein können, da Streßinvolutionsen bei schwer erkrankten Kindern häufig sind und dasselbe Bild bieten (54).

Überraschend ist die bei 4 Fällen sicher (Fallnr. 3, 4, 6, 49) und bei 2 Fällen (Fallnr. 16, 17) fraglich festgestellte Nephrokalzinose, welche sonst vornehmlich bei Hyperparathyreoidismus beobachtet wird. TAITZ (218) und ROBINSON (198) sehen eine mögliche Erklärung in einer transitorischen Hyperkalzämie bei Therapie mit Vitamin D und Parathormon. ROBINSON weist zusätzlich auf eine mögliche Mißbildung des ultimobronchialen Körpers hin, der ebenfalls ein Derivat der III. - IV. Schlundtasche ist und damit zu einem gestörten Kalzitinin-Stoffwechsel führen kann (198).

10. Komplettes und partielles Di-George-Syndrom

Die prozentuale Verteilung verschiedener Begleitmißbildungen zwischen komplettem und partiellem Di-George-Syndrom gibt Abbildung 9 wieder. Daraus wird ersichtlich, daß zwischen dem Grad der Thymusmißbildung und den Begleitstörungen keine signifikante Korrelation besteht und somit eine quantitative Differenzierung mit Hilfe dieser Parameter nicht möglich ist.

Einzig das Ausmaß der Parathyreoideaagenesie läßt gewisse Rückschlüsse zu, denn 72 % der Parathyreoideaaplasien entfallen auf eine Thymusaplasie und 73 % der berichteten Parathyreoideahypoplasien auf eine Thymushypoplasie. Eine Erklärung dafür dürfte in der gemeinsamen Entwicklung beider Organe während der Embryonalzeit zu suchen sein.

Auch die Ergebnisse der bisher üblichen Tests zur Bestimmung der zellulären Immunfunktion (E-Rosetten, PHA-Stimulation, kutane Reaktion vom Spättyp, allogene Hauttransplantatabstoßung) geben keine sicheren Hinweise. Allerdings dürfte von den neueren immunologischen Testverfahren (Thymushormonspiegel im Serum, Lymphozytensubpopulationen anhand monoklonaler Antiseren u. a.) mehr Aussagekraft zu erwarten sein (siehe auch Kapitel VI).

Letztendlich kann daher nur post mortem durch eine sorgfältige Autopsie die endgültige Diagnose (komplett oder partiell) gestellt werden.

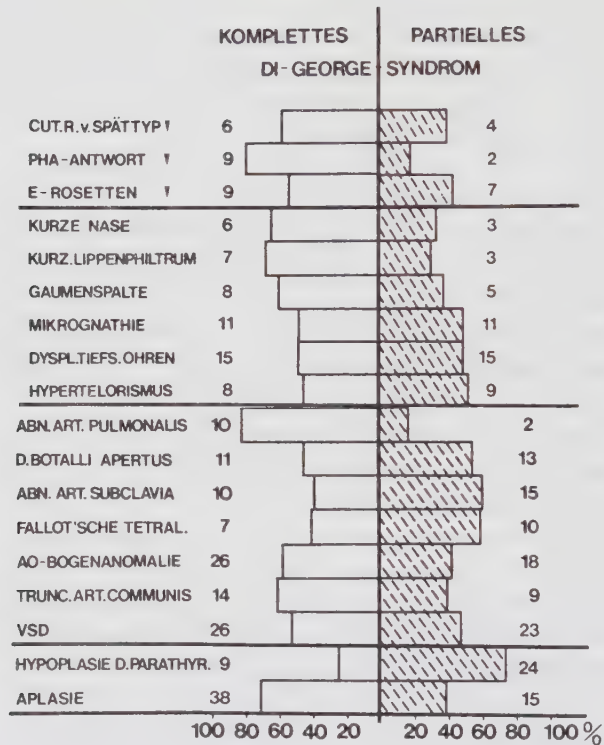


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung verschiedener Mißbildungen zwischen kompletten (Thymus-aplasie) und partiellem (Thymushypoplasie) Di-George-Syndrom.

Ausgewertet wurden nur die Patienten, bei denen sowohl Angaben über den Grad der Thymusmißbildung als auch über die jeweilige Begleitmißbildung bzw. zelluläre Funktionsstörung vorlagen.

VI. IMMUNOLOGIE

Die Bedeutung des Thymus für die Entwicklung der zellulären Immunfunktion wird heute allgemein anerkannt. Somit gilt das Di-George-Syndrom als Prototyp eines rein zellulären Immundefektes. Immunologische Untersuchungen bei Erkrankten ergaben jedoch eine sehr große Variationsbreite und zum Teil auch widersprüchliche Ergebnisse. Die Fortschritte in der Immunologie und Thymologie im letzten Jahrzehnt konnten zumindest einige Aspekte erhellen, nicht zuletzt auch wegen des besseren Verständnisses der komplexen Zusammenhänge des immunologischen Geschehens und der Entwicklung neuer Untersuchungsmethoden. Abbildung 10 zeigt einen grob schematischen Abriß der Lokalisation des Immundefektes beim Di-George-Syndrom.

Dennoch bleiben Pathogenese und Ätiologie ungeklärt. Die folgenden Ausführungen können deswegen nur als Versuch gewertet werden, die bisherigen Ergebnisse der immunologischen Studien beim Di-George-Syndrom zusammenzustellen und nach den derzeitigen immunologischen Erkenntnissen zu interpretieren.

Nur bei 81 von 153 Patienten werden Angaben über die Immunfunktion gemacht. In 8 Fällen wird nur von einem "zellulären Immundefekt" bzw. in 3 Fällen nur von einer "normalen Immunfunktion" berichtet. Insgesamt weisen 5 Kinder eine normale Immunfunktion auf (Fallnr. 30, 33, 37, 49, 148). Von 70 Patienten wurde ein genauerer immunologischer Status erhoben.

1. Zelluläre Immunfunktion

Von 52 untersuchten Patienten war die Gesamtzahl der Lymphozyten im peripheren Blut bei 37 normal bis leicht erhöht, bei 5 leicht erhöht und bei 10 erniedrigt.

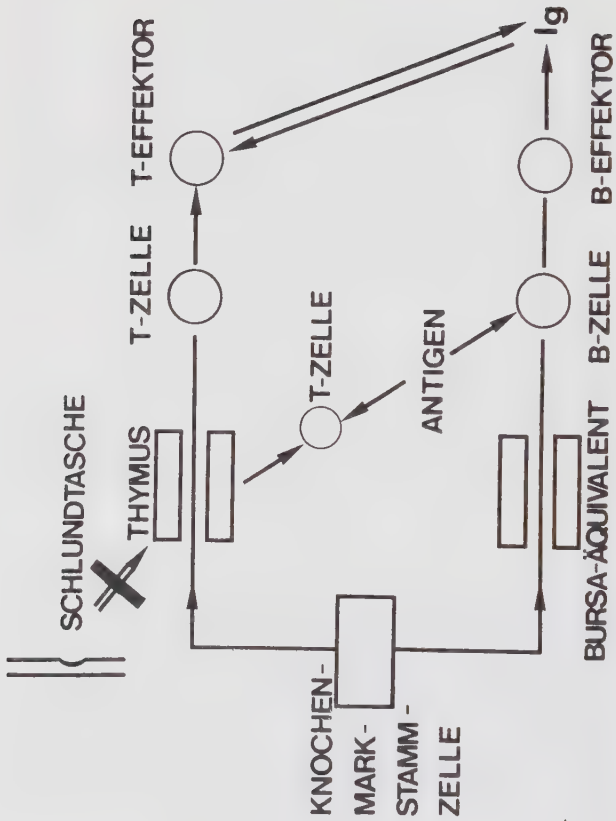


Abbildung 10: Lokalisation des Immundefektes beim Di-George-Syndrom
(nach WALDMANN (233))

Die Zahl der T-Lymphozyten im peripheren Blut (meist anhand der Fähigkeit zur Rosettenbildung mit Schafer erythrozyten, selten auch durch Antikörper gegen T-spezifische Oberflächenantigene bestimmt) war in 42 von 44 Fällen vermindert. Der Grad der Erniedrigung variiert von "mäßig" bis "sehr schwer".

Die Verteilung der seit längerem bekannten T-Zellsubpopulationen und T-Zellvorläufer wurde von einigen Autoren bei insgesamt 14 Patienten mit Hilfe monoklonaler Antisera untersucht. Diese richten sich gegen Oberflächenantigene der T-Lymphozyten, basierend auf der Erkenntnis, daß Prothymozyten, Thymozyten und T-Lymphozyten im Laufe ihrer Reifung spezifische Oberflächenantigene erwerben.

PHAN DINH TUY et al. (188) fanden bei 3 Di-George-Patienten mäßig erniedrigte T-Lymphozyten mit normaler Verteilung der Subpopulationen. Die in vitro-Funktionsteste waren normal. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen JOFFE et al. (128). Ihr Patient (Fallnr. 144) wies bei ebenfalls erniedrigten T-Lymphozyten ein normales Verhältnis von Helfer ($T4^{+}$) zu Suppressor ($T8^{+}$)-Zellen auf. Der Prozentsatz von Thymozyten II ($T6^{+}$, $T10^{+}$) - noch nicht immunologisch kompetenten Zellen - war jedoch signifikant erhöht (19 % statt 1 %). Im Unterschied dazu stehen zwei Studien von REINHERZ und SCHLOSSMANN (196) und VOSSEN et al. (232). REINHERZ und SCHLOSSMANN fanden bei 4 von 5 Patienten eine normale Anzahl von Thymozyten I ($T9^{+}$, $T10^{+}$) und Thymozyten ($T6^{+}$, $T10^{+}$) und bei signifikant verminderter Zahl von reifen T-Lymphozyten ($T3^{+}$) ein zugunsten der Helfer-Zellen verschobenes Verhältnis von Helfer- zu Suppressorzellen ($T4^{+}$ zu $T8^{+}$). Ähnlich waren bei VOSSEN's Patient (Fallnr. 134) die Zahl der Thymozyten I vermehrt, die der Thymozyten II normal und die der reifen T-Lymphozyten vermindert. Ebenso waren die Helferzellen vermindert. Suppressorzellen konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Eine deutlich erhöhte Zahl von unreifen Thymozyten ($T10^{+}$) mit umgekehrt vermindertem Gehalt an reifen Thymozyten (sowohl Helfern als auch

Suppressoren) bestätigten auch SIRIANNI et al. (214) bei 2 Patienten mit Di-George-Syndrom. Die Untersuchungen von DAVIES et al. (63) bei weiteren 2 Patienten zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Beide wiesen zu niedrigere T-Lymphozytenzahlen auf. Während bei einem Patienten der Anteil an reifen T-Lymphozyten, an Helfer- und Suppressorzellen und das Verhältnis Helfer/Suppressor normal waren, wies der andere Patient vermehrt unreife Thymozyten auf. Das Verhältnis von Helfer/Suppressor war wegen der wenigen Suppressorzellen erhöht.

Nicht nur von klinischem Interesse sind in diesem Zusammenhang die 2 beobachteten Fälle mit Schilddrüsendysfunktion (Fallnr. 23, 134), welche als Autoimmunthyreoiditis infolge einer fehlenden Suppressor-Subpopulation diskutabel wird (232).

Diese Befunde lassen vermuten, daß der Differenzierungsblock auf eine fehlende eigenständige Aktivität des Thymus zurückzuführen ist. Der Gehalt an Vorläuferzellen im peripheren Blut ist normal bzw. leicht erhöht.

TOURAINÉ et al. (233) untersuchten das Knochenmark eines Patienten (Fallnr. 40) nach dem Vorhandensein von HTLA⁺¹)-Zellen und E-Rosetten. Nach Inkubation mit Thymusfaktoren erfolgte ein signifikanter Anstieg, welcher auf eine normale Differenzierungspotenz der verschiedenen Reifungsstufen im Knochenmark schließen läßt (228). Dementgegen fanden PAHWA et al. (180) bei ihrem Patienten (Fallnr. 95) nach Thymopoietinstimulation des Knochenmarks zwar eine Zunahme der HTLA⁺¹)-Zellen, die E-Rosetten blieben jedoch unbeeinflusst.

1) Antigene Oberflächendeterminante, welche im Verlauf der Differenzierung von T-Lymphozyten erworben wird.

Die Ergebnisse der bei 21 Patienten bezüglich der zellulären Immunfunktion durchgeführten in-vivo-Tests sind in Tabelle XIII zusammengestellt. Daraus wird ersichtlich, daß die meisten Kinder nicht fähig sind, allogene Hauttransplantate abzustoßen oder auf intrakutane Injektion von verschiedenen Antigenen zu reagieren.

Schwierig ist jedoch gerade bei Kleinkindern und Säuglingen eine Interpretation bei negativem Testergebnis. Nach GELFAND et al. (89) können auch gesunde Kinder, vor allem wenn sie jünger als 5 Jahre sind, negative Reaktionen zeigen, nicht zuletzt auch wegen mangelnder Antigenexposition. In solchen Fällen schlägt er eine aktive Sensibilisierung mit DNCB vor. PABST et al. (179) und BLAESE et al. (32) empfehlen die Verwendung von PHA, welches eine vorherige Exposition unnötig macht, und sowohl von gesunden Neugeborenen als auch von Frühgeborenen positiv beantwortet wird. Jedoch besteht keine strenge Korrelation zwischen intrakutaner Testung mit PHA und konventionellen Antigenen. Fallnr. 36 zeigte eine normale Hautreaktion auf PHA, die PHA-Stimulation in vitro war jedoch negativ, und ein Allotransplantat konnte nicht abgestoßen werden.

In diesem Zusammenhang sollte noch darauf hingewiesen werden, daß die Verwendung von Lebendvakzinen bei Di-George-Patienten, wie bei anderen Immundefekten im T-Zellbereich auch, kontraindiziert ist.

Tabelle XIII: Zelluläre Immunität in vivo bei 21 Patienten mit Di-George-Syndrom

	normal	verzögert	keine	Zahl der Bestimmungen
(1) <u>Allogene Hauttransplantat-abstoßung</u>		2 1 fraglich	3	6
(2) <u>Kutane Reaktion vom Spättyp:</u>				
DNCB	1	2	6	9
PHA	1		2	3
Thioglycerat			1	1
Diäthylglycerat			1	1
Candidin		1	11	12
Histoplasmin			2	2
Trichophytin			2	2
Tuberculin/PPD			8	8
Diphtherietoxin			1	1
SKSD			8	8
Blutgruppensubstanzen			1	1
<u>GESAMT</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>43</u>	<u>48</u>

Abk.: DNCB = 2,4-Dinitrochlorobenzol
 PHA = Phytohämagglutinin
 SKSD = Streptokinase-Streptodornase
 PPD = "purified protein derivate"

Die in-vitro-Testungen der Lymphozytenfunktionen bei 53 Patienten sind in Tabelle XIV aufgelistet. Sie wurden zum Teil durch Zählung der Lymphoblastentransformation nach morphologischen Gesichtspunkten ausgewertet, zum Teil auch durch Quantifizierung von DNA- bzw. RNA-Synthese anhand radioaktiv markierter Aminosäuren. Letzteres Vorgehen wird wegen der größeren Verlässlichkeit empfohlen (89).

Tabelle XIV: Zelluläre Immunität in vitro bei 53 Patienten mit Di-George-Syndrom

Stimulans	Lymphozytenantwort			Zahl der Bestimmungen
	normal	vermindert	keine	
(1) <u>Unspezifisches Mitogen</u>				
PHA	22	22	9	53
ConA	4	6		10
PWM	3	4	2	9
<u>GESAMT</u>	<u>29</u>	<u>32</u>	<u>11</u>	<u>72</u>
(2) <u>Spezifische Antigene</u>				
SKSD			2	2
Candida			4	4
Streptolysin			1	1
Tetanus	1			1
Diphtherietoxin	1			1
Thyphoid	1			1
<u>GESAMT</u>	<u>3</u>		<u>7</u>	<u>10</u>
(3) <u>Allogenetisch</u>				
MLC	8	26	4	38

Abk.: ConA = Concanavalin A
 PWM = Pokeweed Mitogen
 MLC = "mixed lymphocyte culture"

Auffallenderweise variieren die Ergebnisse aus den Untersuchungen mit spezifischer, unspezifischer und allogenetischer Stimulation. Auf mitogene Stimulation reagieren 60 %, auf antigene Stimulation 70 % und auf allogene Stimulation 79 % der Patienten-Lymphozyten wenig oder gar nicht. Auch scheint keine strenge Korrelation zwischen der Zahl der E-Rosetten im peripheren Blut und der Antwort auf die PHA-Stimulation zu bestehen (Tabelle XV).

Tabelle XV: Zusammenstellung der Ergebnisse aus E-Rosetten und in-vitro-Reaktionen auf PHA-Stimulation bei 32 Patienten mit Di-George-Syndrom

		PHA-Antwort	
		↓	n
% E-Rosetten	↓	18	13
	n	0	1

Eine zumindest teilweise Erklärung dafür ergibt sich aus der Tatsache, daß PHA und in stärkerem Maße PWM entgegen früherer Annahme nicht nur T-, sondern auch B-Lymphozyten stimulieren (157, 219, 228). Gleichzeitig regen PHA, ConA und MLC unterschiedliche T-Zell-Populationen zur Proliferation an (Tabelle XVI) (59, 147, 195).

Tabelle XVI: Proliferationsfähigkeit verschiedener T-Subpopulationen auf unterschiedliche Stimulatoren

	(T1 ⁺ , T3 ⁺ , T4 ⁺)	(T1 ⁺ , T3 ⁺ , T5 ⁺)
PHA	+	+
ConA	+	+
MLC	+	+
lösliche AG	+	-

Weiterhin erlangen die T-Lymphozyten zu verschiedenen Zeitpunkten ihrer Reifung die Fähigkeit, auf bestimmte Stimulantien zu reagieren (Tabelle XVII) (59, 92).

Tabelle XVII: Abhängigkeit der embryonalen Lymphozytenreaktion vom Gestationsalter

E-Rosetten-Bildung	8.	Gestationswoche
PHA-Proliferation	10.	Gestationswoche
MLC-Antwort	12,5.	Gestationswoche

Von den in dieser Studie erfaßten und ausgewerteten Di-George-Patienten zeigen 59 % (31 von 53 Fällen) eine verminderte oder fehlende Reaktion auf PHA-Stimulation und 78 % (30 von 38 Fällen) auf Stimulation durch MLC.

Auch die Aussagekraft einer MLC ist nach WALDMANN und BRODER (234) eingeschränkt, da T-Lymphozyten auch auf antigene Strukturen von B-Lymphozyten und Monozyten reagieren.

In Bezug auf die Stimulation von T-Lymphozyten mit spezifischen Antigenen wie Candida und SKSD weisen TOURAINE et al. (223) darauf hin, daß auch bei gesunden Kindern negative Testergebnisse auftreten.

Aufgrund der schwierigen Interpretationsverhältnisse und der großen Variabilität der immunologischen Testergebnisse sehen LISCHNER und HUFF (157) als konstantestes Merkmal für

den Immundefekt beim Di-George-Syndrom die verminderte Fähigkeit zur E-Rosetten-Bildung an.

Eine Reihe von Autoren untersuchten weitere immunologische Parameter beim Di-George-Syndrom: ROCKLIN et al. (199) bestimmten den von Lymphozyten nach antigener Stimulation freigesetzten Gehalt an MIF ("migration inhibiting factor") bei 2 Patienten (Fallnr. 16, 17). Die Ergebnisse entsprachen den Befunden der in-vivo-Testungen. Bei weiteren 4 Kindern mit partiellem Di-George-Syndrom wurde ein Zusammenhang gesucht zwischen Proliferationsfähigkeit und Lymphotoxinfreisetzung ihrer T-Lymphozyten nach in-vitro-Stimulation mit PHA (191). Alle hatten verminderte E-Rosetten. In 3 Fällen korrelierten die Ergebnisse. Ein Patient wies jedoch trotz normaler Proliferationsantwort eine stark erniedrigte Lymphotoxinproduktion auf. Eine mögliche Erklärung sehen die Autoren darin, daß unterschiedliche T-Subpopulationen diese Funktion ausüben. JOFFE et al. (128) fanden bei ihrem Patienten (Fallnr. 144) sowohl eine verminderte Proliferationsfähigkeit als auch Freisetzung von LMF ("lymphocyte migration factor"). Nach Entfernung der Makrophagen aus dem Testansatz normalisierten sich beide Funktionen jedoch. Daraus folgern sie, daß möglicherweise ein Defekt einer Lymphozytenpopulation vorlag, welche die Makrophagentätigkeit supprimiert.

Die Bestimmung der Lymphokineproduktion als Parameter der T-Zellfunktion ist nur dann sinnvoll, wenn gereinigte T-Populationen verwendet werden, da auch B-Lymphozyten Lymphokine freisetzen (234).

Bei 8 Patienten (Fallnr. 40, 69, 95, 100, 130, 144, 149, 153) wurden im Serum zirkulierende Thymusfaktoren bestimmt. Tabelle XVIII stellt die bei diesen Patienten erhobenen Befunde nach Thymusgewebe, Thymushormon und E-Rosetten zusammen.

Tabelle XVIII: Zusammenstellung der Befunde von Thymusgewebe, Thymushormon und E-Rosetten bei 8 Patienten mit Di-George-Syndrom

Fallnr.	Thymusgewebe	Thymushormon	E-Rosetten
40	Hypoplasie ¹⁾	FTS↓	↓
69	Aplasie ¹⁾	FTS∅	k. A.
95	Aplasie ¹⁾	FTS, Thymopoietin ∅	↓
100	k.A.	THF↓	↓
130	k.A.	FTS↓	↓
144	Aplasie ²⁾	FTS↓	↓
149	k.A.	Thymopoietin ∅	↓
153	k.A.	FTS↓	↓

Abk.: FTS = "facteur thymique serique"
THF = humoraler Thymusfaktor
1) = Autopsie mit Serienschnitten
2) = Autopsie
∅ = nicht nachweisbar
= erniedrigt
k.A. = keine Angaben

Bei 2 Patienten mit mikroskopisch gesicherter Thymusaplasie konnten keine zirkulierenden Thymusfaktoren nachgewiesen werden. Dies deckt sich auch mit einer Studie von IWATA et al. (127). Sie untersuchten 10 Kinder mit Di-George-Syndrom. Darunter waren 4 Fälle mit kompletter und 6 mit partieller Thymusmißbildung. Bei ersteren konnten in keinem Fall Thymushormone im Serum entdeckt werden, bei letztern nur in 4 Fällen, aber mit durchweg erniedrigten Werten. Über einen weiteren Patienten mit fehlenden Thymushormonen berichten INCEFY et al. (126).

GRIECO et al. (103) und INCEFY et al. (126) sehen in der Bestimmung von zirkulierenden Thymusfaktoren im Serum einen wertvollen Hinweis auf die Funktion des Thymus.

Da der Immundefekt beim Di-George-Syndrom mit großer Wahrscheinlichkeit durch die Thymusmißbildung primär verursacht wird, erhebt sich die Frage, ob zwischen der Ausprägung der Thymusmißbildung und dem Grad des Immundefektes eine Korrelation besteht. In den Tabellen XIX a und XIX b sind 37 Fälle aus der Sammelstatistik zusammengefaßt, bei denen sowohl Angaben über den Grad der Thymusmißbildung (mit oder ohne Autopsie) als auch den immunologischen Status gemacht wurden. Daraus geht hervor, daß zwar bei beiden Formen der Thymusfehlentwicklung anerge, hypoerge und normale T-Zellfunktionen vorkommen, diese jedoch bei komplettem Di-George-Syndrom gehäuft negativ ausfallen. LISCHNER und DI-GEORGE (155) sprechen von einer Proportionalität zwischen dem Grad der Thymusmißbildung und dem Grad des dadurch verursachten Immundefektes. Dementgegen stehen aber Beobachtungen an 3 Fällen (Fallnr. 33, 37, 50), die bei autoptisch gesicherter Thymusaplasie eine normale zelluläre Immunfunktion bzw. normale Reaktion in vitro auf PHA berichten.

Verschiedene Autoren geben für diese Diskrepanz folgende mögliche Erklärungen:

- Restaktivität in dystop vorhandenem Thymusgewebe (87, 104);
- Reifung der T-Lymphozyten an anderer Stelle als dem Thymus oder durch extrathymische Einflüsse (Endotoxine, CAMP, u. a.), bei welchen eine Induktion der Lymphozytenreifung beobachtet wurde (223);
- Einfluß humoraler Thymusfaktoren, die transplazentar von der Mutter auf das Kind übertragen werden (20, 87, 104, 154, 223);
- Einfluß mütterlicher T-Lymphozyten.

Letztere These scheint nach DI-GEORGE (70) möglich zu sein, da bei Patient Nr. 8, einem männlichen Patienten, 2 % der peripheren Lymphozyten einen weiblichen Karyotyp aufwiesen. TOURAINE et al. (223) und PABST et al. (179) konnten dies bei ihren Patienten (Fallnr. 40, 54) jedoch nicht bestätigen.

Durch die angeführten Hypothesen ließe sich auch die bei 8 Patienten vor oder ohne Einsetzen einer spezifischen Therapie festgestellte progressive Lymphopenie bzw. die bei 2 Patienten (Fallnr. 95, 123) schwankenden Lymphozytenzahlen erklären. Umgekehrt könnte ein Thymus, der verzögert zu Immunkompetenz reift, eine Erklärung für die in 5 Fällen (Fallnr. 112, 120, 139 und 2 in der Sammelstatistik nicht aufgenommene Patienten (90, 212)) beobachtete spontane T-Zellremission und die in einem Fall (Fallnr. 35) beobachtete Normalisierung der MLC-Antwort geben.

PAHWA et al. (180) vermuten, daß die Patienten einem unterschiedlichen Thymuseinfluß schon während der Embryonalperiode unterliegen, der für die große Variationsbreite der immunologischen Testergebnisse verantwortlich sein könnte.

Tabelle XIX a: Zusammenstellung der wichtigsten immunologischen Parameter bei Thymusaplasie von 24 Di-George Patienten

Thymus- aplasie	Zeichen- erklärung	Lymphozyten absolut	E-Rosetten	Kutane Reaktion vom Spättyp					Abstoßung Allotrans- plantat	in-vitro- Stimulation				B-Lymphozyten				Immunglobuline (im Serum)				
				PHA↑	DNCB↑	Candida	SKSD	PPD		PHA	GnA	PNM	MLC	IgG	IgM	IgA	IgE					
I (4 Fälle)	n	2		1					1						2	2	3					
	↑																1					
	↓	2													1							
	-				2	1			1		2											
II (1 Fall)	n										1											
	↑																					
	↓		1																			
	-																					
III (19 Fälle)	n	9		1											13			1	10	11	10	
	↑	3															2					
	↓	2	6								2	1	1	2					1			
	-		1	1	2	3	2	2	1	2	2	2	1	2								1

Abk.: I = klinisch diagnostiziert; II = Autopsie; III = Autopsie mit Serienschritten durch Hals/
Mediastinum; n = normal; ↑ = erhöht, ↓ = vermindert; - = negativ, nicht nachweisbar

2. Humorale Immunfunktion

Von 49 Patienten wurde die humorale Immunfunktion untersucht. Für 2 Fälle (Fallnr. 37, 66) wird diese als "normal" angegeben.

Bei 33 Patienten wurde im peripheren Blut die Zahl der B-Lymphozyten bestimmt (meist als Membran-Ig-tragende Lymphozyten), 7 wiesen normale und 16 erhöhte Werte auf. Nach Untersuchungen von GOOD und BACH (99) machen die B-Lymphozyten beim Di-George-Syndrom 84 % bis 97 % der zirkulierenden Lymphozyten aus. Die in dieser Arbeit erfaßten Werte schwanken zwischen 30 % und 84 %, mit einem Mittelwert von 45 %.

Die Ergebnisse der Immunglobulinbestimmungen bei 47 Patienten sind in Tabelle XX zusammengefaßt. Davon wiesen 33 Patienten für alle jeweilig bestimmten Immunfraktionen normale Werte auf.

IgG war in 86 % der Fälle normal, IgM in 74 % und IgA in 71 %. In 2 Fällen (Fallnr. 35, 42) konnte kein IgA nachgewiesen werden. Untersuchungen an "nackten Mäusen" ergaben ebenfalls isolierte IgA-Defekte (82). Serum-IgE war in 4 von 10 Fällen erhöht und in 2 Fällen erniedrigt. Weitere 2 Patienten mit konstant erhöhtem IgE sind berichtet worden (140, 189). Diese unterschiedlichen Ergebnisse im Serum-IgE-Spiegel führen manche Autoren auf Regulationsstörungen im T-Lymphozytensystem zurück, da nach BUCKLEY und BECKER (37) T-Helferzellen die IgE-Synthese stimulieren, während T-Suppressorzellen sie hemmen. Gemeinsam mit erhöhten IgE-Werten wurde in Japan bei 5 von 23 Kindern mit Di-George-Syndrom ein allergisches Ekzem beobachtet (110, 174).

Tabelle XX: Immunglobuline bei 47 Patienten mit Di-George-Syndrom

	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
n	38 (86 %)	34 (75 %)	32 (72 %)	4	1
↑		7 (14 %)	4 (9 %)	4	
↓	6 (14 %)	5 (11 %)	9 ¹⁾ (19 %)	2	
GESAMT	44	46	45	10	1

Anm.: Die Zahlen in Klammern geben die Häufigkeit von der zu dieser Ig-Klasse gemachten Angaben wieder.

1) enthält 2 Fälle mit nicht nachweisbarem IgA.

Die Isohämagglutininbestimmung ergab bei 4 von 9 Patienten negative Resultate (Fallnr. 23, 35, 40, 42). In Fallnr. 7 konnten mit sieben Monaten ebenfalls Isohämagglutinititer nachgewiesen werden, die jedoch mit zunehmendem Alter verschwanden.

Bei 9 Kindern wurden mit verschiedenen Antigenen eine Antikörperproduktion in vivo provoziert (Tabelle XXI). Sechs Patienten zeigten einen normalen AK-Anstieg. Die Patienten Nr. 8 und Nr. 42 zeigten keine signifikante Reaktion, Patient Nr. 35 gar keine. In 4 Fällen (Fallnr. 8, 35, 42, 140) wird eine erhebliche Depression der humoralen Immunität angegeben. Drei Patienten (Fallnr. 35, 42, 140) wiesen stark erniedrigte Immunglobuline auf und ein Patient (Fallnr. 8) Normalwerte. Obwohl bei 2 Kindern (Fallnr. 8, 42) autoptisch kein Thymusgewebe gefunden wurde, bestand bei keinem dieser 4 Patienten eine totale Depression der zellulären Immunfunktion.

Tabelle XXII faßt 7 Fälle aus der Kasuistik zusammen, bei denen im Gegensatz zu den oben genannten Patienten normale Immunglobuline und normale AK-Antworten nachgewiesen waren.

Tabelle XXI: Ergebnisse der Antikörperproduktion nach Antigenstimulation in vivo bei 9 Patienten mit Di-George-Syndrom

	normal	nicht signi- fikan	negativ
Polio-Vakzine (nach SABIN)		1	1
Diphtherie-Toxin	6	1	1
Polio-Vakzine (nach SALK)	3	1	1
Paratyphus-Vakzine			1
Pneumococcus- Polysaccharid-Vakzine	1		1
Tetanus-Toxoid	5		
Masernimpfung		1	
Staphylococcus aureus-Antigen		1	

Tabelle XXII: Verhältnis zellulärer und normaler Immunparameter zum Grad der Thymusmißbildung bei sieben Di-George-Patienten mit normaler AK-Antwort

Fall-nr.	B-Lymphos	Immun-globuline	zelluläre Parameter	Thymus-mißbildung
9	kA	n	kA	Aplasie
16	kA	n	PHA+	Aplasie
17	kA	n	PHA negativ	kA
34	↑	n	PHA negativ	kA
36	kA	n	PHA negativ	Aplasie
54 ¹⁾	kA	n	PHA n	Aplasie
66	kA	kA	PHA n	kA

Abk.: n = normal; kA = keine Angabe;

↑ = erhöht; ↓ = vermindert;

Anm.: ¹⁾ Bei diesem Patienten wurden AK-Titer
(1 : 128, 1 : 512) gegen Rubella gefunden.

Demnach kann die humorale Immunität bei Thymusaplasie in Bezug auf Laborstatus (Immunglobulin-Serumspiegel) und Funktion (Antikörperantwort) normal (Fallnr. 9, 16, 36, 37) oder in Laborstatus normal und in der Funktion gestört (Fallnr. 8) oder in beiden Parametern gestört (Fallnr. 35, 42, 140) sein.

Nach PABST et al. (179), LISCHNER und DI-GEORGE (155) und WALDMANN und BRODER (234) wären mögliche Erklärungen für diese Widersprüche oder uneinheitlichen Ergebnisse:

- daß auch bei zellulärer Depression eine normale AK-Antwort erfolgen kann, wenn mit thymusunabhängigen Antigenen getestet wird;
- daß auch ein geringer Thymusrest, der auch bei sorgfältiger Autopsie übersehen werden kann, für die T-Helfer-Funktion zur humoralen Immunantwort ausreichen kann;
- daß eine durch mütterliche Thymusfaktoren erworbene Kompetenz für eine humorale Immunantwort ausreichen kann.

Die von RACHELSKY et al. (194) bei einem Di-George-Patienten untersuchte zytotoxische Funktion der B-Lymphozyten im Modell der antikörperabhängigen Lymphozytentoxizität gegen allogene Lymphozyten als Zielzellen erwies sich als normal.

Es wäre für ein besseres Verständnis aller Befunde wünschenswert, daß immunologische Untersuchungen an Di-George-Patienten so früh wie möglich und wiederholt in kurzen Zeitabständen durchgeführt werden, da bei vielen Patienten zeitlich abhängige Änderungen der Immunfunktionen nicht anders erfaßt werden können.

3. Weitere immunologische Parameter

Das bei 3 Patienten (Fallnr. 35, 36, 100) bestimmte Gesamt-Komplement war in 2 Fällen normal und in einem Fall leicht erhöht. Es findet sich in der Literatur kein weiterer Hinweis auf Störungen im Komplementsystem beim Di-George-Syndrom.

Serumfaktoren, die die T-Lymphozytenfunktion inhibierten, ließen sich bei 3 Patienten (Fallnr. 66, 95, 144) nachweisen. JOFFE et al. (128) vermuten bei ihrem Patienten eine Hemmung der T-Lymphozyten-Antwort durch eine gesteigerte

Makrophagenaktivität, entweder direkt oder durch lösliche Faktoren, während PAHWA et al. (180) auf Lipoproteine, Anti-Lymphozyten-Antikörper, C-reaktives Protein und Medikamente als mögliche Ursache hinweisen.

MAYRHOFER und BAZIN (163) untersuchten bei einem Patienten den Gehalt an Mastzellen in der Lamina propria des Darmes. Ein normaler Befund veranlaßte sie zu der Vermutung, daß Mastzellen nicht vom T-Lymphozyten-System abstammen.

GERBER und HERROLD (90) untersuchten bei 4 Patienten mit Di-George-Syndrom die Aktivität von 5'-Nucleosidase in Lymphozyten-Suspensionen, einem Enzym, welches die Dephosphorylierung von Nucleosid-5'-Monophosphat katabolisiert. Bisher bestehen noch Unklarheiten darüber, ob die 5'-Nucleosidase ein Indikator für T- oder für B-Zell-Aktivitäten ist. Zwei Patienten wiesen bei erhöhten B-Lymphozytenzahlen und signifikant verminderten T-Lymphozytenzahlen auch stark erniedrigte 5'-Nucleosidase-Aktivität auf. Die anderen zwei hatten verminderte B-Lymphozyten. Der Gehalt an T-Lymphozyten war in einem Fall an der unteren Normgrenze und im anderen deutlich vermindert. Analog dazu verhielten sich die 5'-Nucleosidase-Aktivitäten. Zudem wurden bei einer Patientin Anzeichen einer spontanen Remission beobachtet und damit einhergehend ein Anstieg der 5'-Nucleosidase-Aktivität. Damit scheint sich anzudeuten, daß trotz widersprüchlicher Meinungen eine Reifungsstörung der T-Lymphozyten mit einer verminderten 5'-Nucleosidase-Aktivität einhergeht.

Die Bestimmung der Natural-Killer-Cell-Aktivität mit Hilfe monoklonaler Antiseren gegen spezifische Oberflächenantigene bei 5 Patienten mit Di-George-Syndrom zeigte bei allen Patienten normale Ergebnisse. Daraus folgerten die Autoren, daß Natural-Killer-Zellen keine thymusabhängige Reifung durchmachen und sich somit zur Unterscheidung von Patienten mit SCID ("severe combined immunodeficiency disease") eignen (187, 214).

VII. PATHOLOGIE

1. Thymus

In 112 von 153 Fällen werden Angaben über das Vorliegen von Thymusgewebe gemacht. Von einer Thymusaplasie wird bei 62 (= 56 %) Patienten berichtet, wovon 58mal eine Autopsie und 37mal weiterführende Serienschnitte durch den Hals und das obere Mediastinum vorgenommen wurden.

Über eine Thymushypoplasie wird in 50 (= 45 %) Fällen berichtet. Die Diagnose wurde in 44 Fällen autoptisch gesichert, darunter 27mal mit Serienschnittuntersuchungen. Bei der Hypoplasie liegt das Thymusgewicht häufig unter dem, das bei Streßinvolutionsen gefunden wird (157).

Ektopisches Thymusgewebe, bei insgesamt 33 Patienten nachgewiesen, fand sich an den verschiedensten Stellen entlang des Thymusdescensus, am häufigsten jedoch in Höhe der Thyreoidea dorsal bzw. lateral des Ösophagus oder entlang der Karotiden und der Venae brachiocephalicae. Oft lassen sich mehrere Thymusinseln entdecken oder es fehlt ein kompletter Thymuslappen bzw. eine Lappenfusion.

Histologische Untersuchungen des Thymusgewebes bei 23 Fällen ergaben fast durchweg eine normale Thymusgrundstruktur. Besonderes Merkmal ist die in Bezug auf das Thymusgewebe normale Anzahl von Hassall'schen Körperchen, welche bei anderen primären Immundefekten des T-Zellsystems meist vermindert sind oder fehlen (27). An histopathologischen Befunden werden in nur je einem Fall verminderte Hassall'sche Körperchen, eine verwaschene Mark-Rinden-Grenze und ein hypoplastischer Cortex berichtet.

Diese Befunde lassen vermuten, daß die beim Di-George-Syndrom auftretenden immunologischen Ausfallerscheinungen mehr

einem quantitativen als qualitativen Thymusdefekt zuzuschreiben sind.

Eine Reihe von Autoren geht davon aus, daß das partielle Di-George-Syndrom mit Thymushypoplasie weitaus häufiger sei als das komplette Di-George-Syndrom mit Thymusaplasie. Dem würden die in dieser Arbeit zusammengestellten Daten widersprechen. Es wäre aber denkbar, daß partielle Formen des Di-George-Syndroms seltener Anlaß zu einer Publikation geben.

2. Parathyreoidea

Bei 96 Patienten werden Angaben über das Vorhandensein der Parathyreoidea gemacht. In 4 Fällen (Fallnr. 23, 62, 78, 90) wurden normale Befunde erhoben. Über das totale Fehlen der Parathyreoidea wird in 59 Fällen berichtet, wovon 55 Fälle autoptisch nachgewiesen sind, darunter in 41 Serienschnittuntersuchungen.

Hypoplastisches Parathyreoideagewebe wurde bei 33 Patienten gefunden. 30mal wurde die Diagnose autoptisch gesichert, wobei 22 Serienschnittuntersuchungen vorlagen. Dabei handelte es sich sowohl um eine zahlenmäßige Verminderung normaler Epithelkörperchen, als auch um histologisch hypoplastische Nebenschilddrüsen. Beide Formen können nebeneinander vorkommen. Die Zahl der Epithelkörperchen variiert: in 3 von 26 Fällen waren 3 Epithelkörperchen vorhanden, bei 8 Patienten 2 und in 15 Fällen nur eines. Das bei 7 Patienten ektop gelegene Parathyreoideagewebe fand sich in der Submukosa des hinteren Pharynx und des Ösophagus oder im Thymusgewebe eingebettet.

94 % der Patienten mit Parathyreoideaaplasie wiesen auch einen erniedrigten Serum-Ca-Spiegel auf, aber nur 64 % mit Parathyreoideahypoplasie. Alle Patienten mit einer Para-

thyreoideamißbildung, bei denen gleichzeitig auch Parathormon im Serum bestimmt wurde (insgesamt 7 Fälle), hatten erniedrigte Werte. War bei diesen Parathormon nicht nachweisbar (3 Fälle), lag jedesmal eine Parathyreoideaaplasia vor.

3. Milz

Über makroskopische Milzbefunde werden in 31 Fällen Angaben gemacht. Davon erscheinen 14 Fälle als normal. Die pathologisch-anatomischen Befunde von 17 Patienten wurden im Kapitel V/5 beschrieben.

Histologische Untersuchungen wurden bei 32 Patienten durchgeführt. In 12 Fällen waren die Befunde normal. Als histopathologisch konstantestes Merkmal der Milzveränderungen bei 20 Patienten mit Di-George-Syndrom erwies sich die Verarmung an kleinen Lymphozyten in den thymusabhängigen periarteriolen Lymphscheiden (16 Fälle). Bei 2 Patienten wurden auch hypoplastische Malphigische Körperchen beobachtet. Weiterhin fanden sich in je einem Fall Zeichen extramedullärer Hämatopoese (Fallnr. 20) und eine histiozytäre Infiltration (Fallnr. 73), als deren Ursache eine GVHR vermutet wird.

Über einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Thymusmißbildung und den histopathologischen Milzveränderungen werden von einigen Autoren widersprüchliche Angaben gemacht. Während ROBINSON (198) und HART und SCHWARTZ (107) eine direkte Korrelation zwischen beiden Parametern beobachteten, konnten CONLEY et al. (53) und DISCHE (71) dies nicht bestätigen. Letztere schlossen daraus, daß dem Thymus keine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der sekundären lymphatischen Organe zukommt. Tabelle XXIII stellt die in dieser Arbeit bezüglich der Milz und des Thymus erfaßten Angaben von 26 Patienten mit Di-George-Syndrom zusammen.

Tabelle XXIII: Zusammenstellung der histopathologischen Milzbefunde in Relation zum Grad der Thymusmißbildung bei 26 Patienten mit Di-George-Syndrom

	Milzhistologie	
	normal	lymphoide Zellverarmung
Thymusaplasie (15 Fälle)	6	9
Thymushypoplasie (11 Fälle)	6	5

Tabelle XXIII beinhaltet 2 Fälle (Fallnr. 54, 136) von Thymusaplasie, bei denen kleine Lymphozyten im Milzgewebe an typischer Stelle gänzlich fehlten. Dennoch scheint die histologische Milzstruktur in keiner signifikanten Korrelation zum vorhandenen Thymusgewebe zu stehen und kann somit keinen entscheidenden diagnostischen Beitrag liefern.

Weiterhin bestehen auch Differenzen zwischen den makroskopischen und den mikroskopischen Befunden. In 2 Fällen mit normalem Milzgewicht (Fallnr. 51, 136) und bei 3 Patienten mit hyperplastischer Milz (Fallnr. 50, 52, 95) wurden trotzdem histologisch zellverarmte Lymphozytenscheiden gefunden.

4. Lymphknoten

Von den 59 Patienten, deren Lymphknoten untersucht wurden, wiesen 44 pathologische Merkmale auf.

Der Cortex wurde 11mal als normal bezeichnet. Unauffällige Rindenfollikel wurden 11mal und in je einem Fall als vermehrt bzw. vermindert berichtet. Normale Keimzentren wiesen 4 und eine Vermehrung 2 Patienten auf. Bei 12 Kindern konnten keine Reaktionszentren entdeckt werden. Im thymus-abhängigen Paracortex fand sich in 40 von 42 Fällen eine lymphoide Zellverarmung, welche in der Übersicht als Verschmälerung imponierte. Die medullären Plasmazellen waren in 11 Fällen in normaler Zahl vorhanden, in 4 Fällen waren sie vermehrt und in 3 Fällen vermindert.

Weiterhin ließen sich im Lymphknotengewebe in je einem Fall eine histiozytäre Infiltration (Fallnr. 73), eine extramedulläre Hämatopoese (Fallnr. 20) und in 2 Fällen eosinophile Infiltrate (Fallnr. 8, 36) nachweisen.

Als konstantester Befund ist demnach eine normale Lymphknotenarchitektur mit verschmälertem und hypozellulärem Paracortex zu betrachten. Da jedoch beim einzelnen Patienten die Lymphknotenbefunde von normal bis extrem hypoplastisch variieren können (Fallnr. 54, 95, 133, 136), kann auch die Lymphknotenbiopsie nicht als zuverlässiges Diagnosemittel angesehen werden (157). Ebenso läßt sich anhand der Lymphknotenhistopathologie keine Unterscheidung zwischen einer Thymushypoplasie und -aplasie treffen (108). Tabelle XXIV stellt die histologischen Befunde des Paracortex von 47 Patienten mit Di-George-Syndrom in Abhängigkeit vom Grad der Thymusmißbildung dar.

Tabelle XXIV: Zusammenstellung der histologischen Befunde des Lymphknoten-Paracortex in Abhängigkeit vom Grad der Thymusmißbildung bei 47 Patienten mit Di-George-Syndrom

	Paracortex	
	normal	Zellverarmung
Thymusaplasie	7 (2)	13
Thymushypoplasie	9 (2)	14

Anm.: Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Fälle mit variablen histologischen Befunden

Nach VAN DER HARTEN und HUBER (108) und CONLEY et al. (53) sind die Befunde der Lymphknoten- und Milzhistologie stark abhängig vom Gestations- und Lebensalter. Bei 15 Di-George-Patienten konnten VAN DER HARTEN und HUBER (108) bei Kindern vor dem ersten Lebensmonat trotz Thymusaplasie die thymusabhängigen Regionen im lymphatischen Gewebe nachweisen. Analog dazu manifestierte sich die lymphoide Zellverarmung im Paracortex der Lymphknoten bei den Patienten von CONLEY et al. (53) erst nach dem ersten Lebensmonat, während die Kinder, die jünger als eine Woche waren, eine normale Milz- und Lymphknotenhistologie aufwiesen, wiederum unabhängig vom Grad der Thymusmißbildung. Tabelle XXV zeigt von 40 Kindern mit Di-George-Syndrom die Zusammenhänge zwischen dem Grad der Thymusmißbildung, der Lymphknotenhistologie und dem Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Tabelle XXV: Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der Thymusmißbildung, der Lymphknotenhistologie und dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 40 Kindern mit Di-George-Syndrom

Lymphknoten- histologie	normal		hypozellulärer Paracortex	
Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung	bis 1 W > 1 M		bis 1 W > 1 M	
Thymusaplasie	4	1	4	10
Thymushypoplasie	6	4	5	6
GESAMT	10	5	9	16
	15		25	

Abk.: W = Woche, M = Monat;

Anm.: Das Gestationsalter der Kinder wurde nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse aus Tabelle XXV zeigen, daß zwei Drittel der Kinder bis zur ersten Lebenswoche normale Lymphknotenverhältnisse aufweisen, während bei zwei Drittel der Kinder nach dem ersten Lebensmonat eine lymphoide Zellverarmung des Paracortex unabhängig vom Grad der Thymusmißbildung auftritt.

5. Knochenmark

Histologische Untersuchungen des Knochenmarks wurden von insgesamt 8 Patienten mitgeteilt. Davon wurden 3 als normal beurteilt. In 4 Fällen war die Zahl der kleinen Lymphozyten vermindert, in einem Fall fehlten die Plasmazellen. Die in 2 Fällen festgestellte Eosinophilie war im Rahmen einer GVHR aufgetreten. Immunologische Knochenmarkstudien führten TOURAINE et al. (223) und PAHWA et al. (180) durch (siehe Kapitel VI). Für Aussagen über einen spezifischen Knochenmarksbefund beim Di-George-Syndrom ist die Zahl der untersuchten Fälle zu gering.

6. Sonstige lymphatische Gewebe

Die bei 6 Patienten histopathologisch untersuchten Tonsillen waren in 2 Fällen normal und in 4 Fällen war Tonsillargewebe nicht auffindbar. Die Appendix war bei 2 Patienten unauffällig und die Peyer'schen Plaques in je einem Fall normal bzw. hypoplastisch.

VIII. THERAPIEVERSUCHE

Die mit dem Di-George-Syndrom vergesellschafteten multiplen Mißbildungen und Funktionsstörungen erfordern eine Vielzahl von unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen, sowohl chirurgischer als auch internistischer Art. In diesem Kapitel soll nur auf die bisherigen Behandlungsversuche des immunologischen Defektes eingegangen werden. Hinweise auf die Behandlung der angeborenen Herzfehler und des Hypoparathyreoidismus würden von der Zielsetzung dieser Arbeit ablenken.

1. Transplantation von Thymusgewebe

Da der Immundefekt beim Di-George-Syndrom auf einen mehr oder weniger ausgeprägten Mangel an funktionstüchtigem Thymusgewebe zurückzuführen ist, kann die Transplantation von allogenem Thymusgewebe als kausale Therapie betrachtet werden.

Bisher wurden bei 16 Di-George-Patienten Thymustransplantationen vorgenommen. Bei 13 Kindern liegen Angaben über den weiteren Verlauf vor. Tabelle XXVI enthält eine Zusammenstellung der immunologischen Befunde vor und nach Thymustransplantation bei diesen Patienten. In 4 Fällen (Fallnr. 115, 117, 134, 140) wurden zusätzlich Thymushormone substituiert, wobei die Patienten mit den Fallnr. 115 und 117 zuerst Hormoninjektionen erhielten, bei Patient 134 erst transplantiert und dann substituiert wurde und bei dem Kind 140 beide Maßnahmen gleichzeitig durchgeführt wurden. Alle Patienten erhielten fetales Thymusgewebe aus der 10. bis 20. Gestationswoche, die Mehrzahl entstammte jedoch der 12. bis 14. Woche. Ein Patient (Fallnr. 34) erhielt gleichzeitig fetales Gewebe von 2 verschiedenen Spendern. Drei weiteren Kindern (Fallnr. 95, 134, 140) wurde zwei- bzw.

dreimal in einem Zeitraum von drei bzw. 2,5 bzw. 9,5 Monaten fetales Thymusgewebe verpflanzt. Fallnr. 36 erhielt in einer Millipore-Kammer eingeschlossenes Gewebe. In 2 Fällen (Fallnr. 67, 116) wurde kultiviertes Thymusepithel verwandt. Die Transplantate wurden entweder intramuskulär und/oder intraperitoneal appliziert, was beim Di-George-Syndrom im Gegensatz zu Beobachtungen bei anderen Immundefekten keinen nachteiligen Einfluß auf den Therapieerfolg zu haben scheint (120).

In 10 von 13 Fällen ließen sich durch die Thymustransplantation positive Ergebnisse erzielen. Bei 3 Patienten (Fallnr. 95, 116, 134) zeigte sich keine eindeutige Besserung, obwohl Fallnr. 95 auf jede Transplantation mit einem kurzfristigen Anstieg der PHA- und MLC-Antwort auf subnormale Werte reagierte.

Von den erfolgreichen Thymustransplantationen werden in 8 Fällen Angaben über die Schnelligkeit des Wirkungseintrittes gemacht. Sechs Patienten zeigten schon nach Stunden bzw. Tagen ein Ansprechen der immunologischen Parameter. So verzeichnen STEELE et al. (216) bereits nach 6 Stunden einen Anstieg der E-Rosetten nach PHA-Stimulation und CLEVELAND et al. (51) innerhalb von 24 Stunden eine Normalisierung der T-Lymphozytenzahl im peripheren Blut. Bei den verbleibenden 2 Patienten konnte erst nach Wochen oder Monaten eine Verbesserung nachgewiesen werden. Ein Erfolg wurde meist zuerst in einer positiven Lymphoblastentransformation nach PHA-Stimulation oder in einem Anstieg der E-Rosetten angezeigt. Zwei Patienten (Fallnr. 35, 67) erwarben im Zeitraum der Beobachtung nur eine partielle Rekonstitution, während in 8 Fällen die Ergebnisse der Immunfunktionsteste post transplantationem als gut bezeichnet werden können.

In 2 Fällen (Fallnr. 95, *¹⁾) wurde auch die Konzentration von Thymushormonen im Serum als Parameter für den Erfolg einer Transplantation herangezogen. Beide Patienten zeigten einen schnellen Anstieg von extrem verminderten auf konstant normale Werte, obwohl Fallnr. 95 keine Verbesserung weiterer immunologischer Funktionen zeigte. INCEFY et al. (126) beobachteten bei einem eigenen Patienten denselben Effekt. Soweit angegeben, zeigten alle über einen längeren Zeitraum beobachteten Patienten, sowohl mit partieller als auch mit voller Rekonstitution, eine Besserung des klinischen Bildes, was sich im Abklingen bestehender Infektionen oder einer Abnahme der Infektionsfrequenz und des Schweregrades äußerte (Fallnr. 9, 16, 35, 67, *). Drei Patienten verstarben vor der Publikation (Fallnr. 36, 95, 134). In keinem Fall war die primäre Todesursache eine Infektion (zweimal Aspirationspneumonie, einmal Herzversagen). Die Suche nach transplantiertem Thymusgewebe bei der Autopsie ergab: intaktes Transplantat in Fallnr. 36; 2 von 3 Transplantaten von Fallnr. 134 zeigten Wachstum bis auf Olivengröße; keine Spur des intraperitoneal applizierten Transplantates in Fallnr. 95.

Histologische Lymphknotenuntersuchungen vor und nach Transplantation liegen in 4 Fällen (Fallnr. 9, 16, 36, 67) vor. Durchweg zeigte sich eine Zunahme an kleinen Lymphozyten im paracortikalen Bereich. Eine Normalisierung läßt sich jedoch erst nach Monaten beobachten (51, 134, 221).

Eine Verbesserung humoraler Immunparameter nach erfolgreicher Thymustransplantation ließ sich in allen Fällen

Anm.: 1) Die in diesem Kapitel mit *, **, *** versehenen Patienten sind aufgrund mangelnder Daten nicht in der Sammelstatistik Tabelle II enthalten; siehe Literatur-Nr. (223, 238) und Tabellen XXVI und XXVII.

beobachten. Bei 3 Patienten (Fallnr. 34, 67, *) mit erhöhten B-Lymphozytenzahlen und bei 2 Patienten (Fallnr. 35, 140) mit erniedrigten B-Lymphozyten bzw. Immunglobulinen zeigte sich eine Normalisierung nach Transplantation. Analog blieb eine fehlgeschlagene Thymustransplantation auch ohne Effekt auf humorale Immunparameter (Fallnr. 95).

Es liegen nur wenige Langzeitstudien über Immunrekonstitutionen nach Thymustransplantation beim Di-George-Syndrom vor. Nur in 2 Fällen (Fallnr. 9, *) erstreckten sich die Kontrolluntersuchungen über mehrere Jahre und ergaben anhaltend normalisierte Befunde. Fallnr. 67 zeigte jedoch sieben Monate nach der Transplantation präfinal einen Abfall der E-Rosetten.

Über die körperliche Entwicklung der Kinder wurden in 4 Fällen Angaben gemacht (Fallnr. 9, 16, 35, 67). Alle Autoren berichten über einen positiven Effekt hinsichtlich Längen- und Gewichtszunahme. In bezug auf die intellektuelle Entwicklung vermerkten CLEVELAND et al. (49) bei ihrem Patienten (Fallnr. 9) eine schwere psychomentale Retardierung.

2. Substitution von Thymushormonen

Die Anwendung von Thymushormonen ist bisher bei 16 Patienten mit Di-George-Syndrom publiziert worden, wovon 14 ausgewertet werden können. Substituiert wurden Thymopoietin Pentapeptid (TP5), Thymosin Fraktion V (TFV), 'thymic humoral factor' (THF) und ein nicht näher bezeichneter Thymusextrakt vom Kalb (TPI). Tabelle XXVII gibt eine Zusammenstellung von 14 behandelten Patienten mit den immunologischen Befunden vor und nach Therapie.

Angaben über den Erfolg der Behandlung wurden nur in 13 Fällen gemacht. Elf Patienten zeigten zumindest eine partielle Rekonstitution, während Fallnr. 117 und ** zu keiner Zeit irgendwelche positiven Reaktionen aufwiesen. Einen Wirkungseintritt beobachteten die meisten Autoren wenige Tage nach Behandlungsbeginn mit Erreichen eines maximalen Effektes nach mehreren Behandlungswochen. In 2 Fällen (Fallnr. 144, ***) traten positive Resultate jedoch erst nach Wochen auf.

Das Spektrum der Immunrekonstitution variiert von einem mehrfachen Anstieg der immunologischen Ausgangswerte bis zur Normalisierung. Dabei ist der Effekt auf die einzelnen Immunparameter unterschiedlich. Nur in 3 Fällen (Fallnr. 97, ***, 134) wird eine Normalisierung aller untersuchten T-Zellfunktionen beobachtet (Tabelle XXVII).

In 4 Fällen (Fallnr. 97, ***, 130, 134) korrelieren die laborchemischen Erfolge mit einer Verbesserung des klinischen Bildes. Umgekehrt zeigen 3 weitere Patienten (Fallnr. 69, 98, 142) trotz Zunahme der zellulären Immunfunktion keine Änderung im klinischen Bild.

Eine Abnahme des erhöhten Prozentsatzes an B-Lymphozyten wurde in 3 Fällen (Fallnr. 53, 130, 144) beobachtet, bei Fallnr. 69 trat Normalisierung ein.

Es sind nur wenige Daten über langfristige Studien bei Thymushormontherapie verfügbar. WARA und AMMANN (240) beobachteten unverändert gute Immunfunktionen über drei Monate, bevor ihr Patient (Fallnr. ***) an Herzversagen starb. VOSSEN et al. (232) berichteten von einem über 20 Monate anhaltenden Erfolg nach Thymustransplantation und anschließender Hormontherapie. Dagegen erstrecken sich die Beobachtungen bei den anderen Fällen (Fallnr. 69, 96, 97, 98, 118, **, 142, 144) nur über maximal 2 Monate. Bemerkenswert sind auch die Befunde von GRISCELLI und DIEBOLD

(104), die nach dreimaliger sechswöchiger Thymosinbehandlung jedes Mal einen vorübergehenden PHA- und E-Rosetten-Anstieg feststellten. Während der ersten Behandlungsphase erlitt das Kind eine Klebsiellen-Pneumonie (Tabelle XXVII).

Insgesamt starben von den 14 behandelten Kindern 8 vor der Veröffentlichung. In 5 Fällen (Fallnr. 69, **, 130, 142, 144) war eine schwere Infektion die Todesursache, obwohl Fallnr. 69, 130, 144 zumindest partiell auf die Hormontherapie angesprochen hatten. Fallnr. 69, 142, 144 zeigten präfinal wieder ein Abfallen der zellulären Immunfunktionen (Tabelle XXVII).

Wie oben schon erwähnt, erhielten 4 Patienten sowohl eine Thymustransplantation als auch eine Hormonsubstitution. In 2 Fällen (Fallnr. 115, 117) wurde vor der Transplantation ein Versuch mit TFV unternommen, worauf der Patient mit der Fallnr. 117 nicht ansprach. Die nachfolgende Thymustransplantation war jedoch bei beiden erfolgreich. Im Gegensatz dazu konnte beim Patienten mit der Fallnr. 134 auch eine dreimalige Thymustransplantation keine Erfolge erzielen. Die anschließende Substitution von TFV führte jedoch zur schnellen immunologischen Rekonstitution. Soweit aus der Falldarstellung von 140 hervorgeht, wurden hier beide Therapiearten parallel durchgeführt.

Zur Indikationsstellung einer Behandlung mit Thymushormonen sind die von einigen Autoren durchgeführten in-vitro-Versuche von mit Thymushormen gemeinsam inkubierten Patientenlymphozyten von Interesse (6, 18, 19, 73, 236, 240). Zur Testung wurden in 8 Fällen TFV und in einem Fall TP5 verwandt. In 8 von 9 Fällen (Fallnr. 69, 96, 97, 98, 118, **, ***, 130) korrelierten die in-vitro-Daten mit den in-vivo-Befunden sowohl für negative als auch positive Testergebnisse. Nur in einem Fall (Fallnr. 117) zeigte sich in vitro ein Anstieg der E-Rosetten, während sich in vivo kein Effekt erzielen ließ. Daraus läßt sich folgern, daß die

in-vitro-Testung mit Thymushormonen einen nützlichen Hinweis auf den zu erwartenden Erfolg einer in-vivo-Anwendung geben kann.

In 2 Fällen (Fallnr. 149, 153) führte die Anwendung von Levamisole, einem Antihelminthikum mit immunstimulierender Wirkung, zu einem positiven Ergebnis. In beiden Fällen zeigte sich nach mehrwöchiger Anwendung ein Anstieg der E-Rosetten und der Thymushormonkonzentration im Serum. Zudem verringerten sich die stark erhöhten B-Lymphozyten bei Fallnr. 149. Dieser Patient reagierte auf Absetzen von Levamisole mit einem Abfall der E-Rosetten, die jedoch immer noch höher als die Ausgangswerte lagen. Während der 12monatigen Beobachtungszeit war dieses Kind frei von Infektionen. Eine schwere motorische und geistige Retardierung wird ebenfalls vermerkt. Als Wirkmechanismus von Levamisole wird eine Stimulation vorhandener Thymusreste zur Sekretion von Thymushormonen diskutiert. In vitro zeigt Levamisole keinen analog meßbaren Effekt.

3. Aspekte der Therapie des zellulären Immundefektes

Obwohl die genauen Mechanismen der Behandlungserfolge, sowohl bei der Thymustransplantation, als auch bei der Anwendung von Thymushormonen, nicht bekannt sind, können aus Beobachtungen an den behandelten Patienten und aus Versuchen mit Mäusen gewisse Rückschlüsse gezogen werden.

Für die Effektivität einer Thymustransplantation werden neben technischen Dingen wie Vorbehandlung des Gewebes, Gewebsgröße usw., zwei Mechanismen diskutiert. Der schnelle Wirkungseintritt, meßbar am schnellen PHA- bzw. Rosetten-Anstieg, deutet auf eine hormonelle Induktion hin (3, 19, 65, 89, 120, 168, 181, 216). Dieser Wirkmechanismus erhält weitere Unterstützung durch die erfolgreiche Verwendung einer Millipore-Kammer, die nur für lösliche Faktoren,

nicht aber für zelluläre Bestandteile durchgängig ist (237). Weiterhin scheint auch der direkte Kontakt der Empfänger-Zellen mit dem Thymusepithel des Spenders maßgebend zu sein (49, 89, 121, 181, 206, 226). Eine direkte Übertragung von reifen T-Lymphozyten scheint ausgeschlossen, da bei keinem der Patienten ein Chimärismus nachgewiesen werden konnte, und auch die erfolgreiche Verwendung von kultiviertem, lymphozytenfreiem Thymusepithel diese Theorie zu stützen scheint. Auch befindet sich fetales Thymusgewebe bis zu einem gewissen Gestationsalter (die Angaben schwanken zwischen der 10. und 16. Gestationswoche) im Stadium eines rein retikuloendothelialen Organs, welches im Empfänger normal wachsen und dessen undifferenzierte Vorläuferzellen zur Reifung bringen kann (30, 226).

Über die Wirkungsweise der Thymusfaktoren, wie Thymopoietin, Thymosin Fraktion V und 'thymic humoral factor', bestehen noch große Unklarheiten. Gesichert scheint, daß Thymusfaktoren Differenzierungsvorgänge von T-Zellvorstufen zu immunkompetenten T-Lymphozyten auslösen können. Untersuchungen haben ergeben, daß die einzelnen Faktoren auf unterschiedliche Entwicklungsstufen einwirken und zudem auch die Reifung unterschiedlicher Subpopulationen induzieren (18, 89, 99, 225, 226, 232, 235, 236, 241). So scheint TFV auf unreifere Vorstufen zu wirken, während TP5 und THF vor allem reifere Zellen induzieren. Dies scheint insofern bemerkenswert, da Thymozyten und periphere Lymphozyten zu unterschiedlichem Zeitpunkt die Fähigkeit erlangen, auf bestimmte Mitogene bzw. Allogene zu reagieren (92, 241). Zusammen mit der unterschiedlichen Stimulation von Subpopulationen (z. B. Fähigkeit zur E-Rosettenbildung oder Stimulation von Suppressorzellen) könnte hierin ein Ansatz für die Interpretation der meist nur partiellen Rekonstitution bei Therapie mit Thymushormonen liegen. Weiterhin könnten auch Defekte auf unterschiedlichen Entwicklungsstufen vorliegen (238). Aus den Tabellen XXVI und XXVII ergibt sich, daß die Thymustransplantation gleichermaßen auf ein partielles wie auf ein komplettes Di-George-Syndrom wirkt,

während eine Thymushormontherapie bei der Thymushypoplasie bessere Ergebnisse zu erzielen scheint. Generell werden mit der Transplantation bessere Resultate erreicht, was sich zum einen in der umfassenderen Immunrekonstitution und zum anderen in der häufigeren Besserung des klinischen Bildes äußert. So führte auch in 2 Fällen erst die Thymustransplantation (Fallnr. 115, 117) zu einer nennenswerten Verbesserung. Im umgekehrten Fall (Fallnr. 134) vermuten VOSSEN et al. (232), daß TFV T-Zellvorläufer induzierte und dann erst das Thymusmilieu zum Tragen kam. (TFV stimuliert dabei auch Knochenmarkszellen (17)). Da aber bei den meisten Patienten zu wenig gesicherte Angaben über den Grad der Thymusmißbildung vorliegen und der Grad der Vorschädigung zu weit variiert, können keine zuverlässigen Aussagen gemacht werden.

Es scheint also, daß individuelle Therapieergebnisse von der immunologischen Ausgangssituation, vom Vorhandensein unterschiedlich weit differenzierter Vorstufen und nicht zuletzt vom Ausmaß des bisher erfolgten Thymuskontaktes abhängen (181). Genügt bei bestimmten Patienten ein 'Anstoß', um eine Immunrekonstitution zu erzielen, werden bei anderen umfassendere therapeutische Anstrengungen notwendig. So sehen einige Autoren Hinweise dafür, daß bei mildem T-Zelldefekt die Substitution von THV die besten Ergebnisse zeigt, während eine stark supprimierte zelluläre Immunfunktion als Indikation zur Thymustransplantation gelten kann (18, 19, 181, 238).

Im Zusammenhang mit der Indikationsstellung zur Thymustransplantation müssen noch andere Aspekte beobachtet werden. Da es nicht möglich ist, aus dem aktuellen Immunstatus Rückschlüsse auf die mögliche spontane Entwicklung der Immunfunktion zu ziehen (118), müssen sowohl die Möglichkeit einer progressiven Lymphopenie (Fallnr. 3, 9, 42, 96, 109, 119, 151, 152), als auch einer spontanen Remission (Fallnr. 35, 112, 120, 139 und Literaturreferenz-Nr. (212, 90)) abgewogen werden. Die beschriebenen Spontanremissionen

erschweren damit auch die Wertung der Therapieerfolge beim Di-George-Syndrom. In Fällen mit schneller Remission (Fallnr. 16, 36, 34, 67, 96) scheint eine Spontanremission jedoch ausgeschlossen (86, 99, 225). Fraglich ist in diesem Zusammenhang auch der Therapieerfolg bei einem Patienten von GATTI et al. (87), da schon vor der fetalen Thymustransplantation ein Anstieg der MLC-Antwort nachzuweisen war. DEMPSTER (65, 66) führt auch die Erfolge von AUGUST et al. (16) und CLEVELAND (51) auf einen Selbstheilungsmechanismus zurück. Deswegen empfehlen PAHWA et al. (180) bei einer gering ausgeprägten T-Zelldefizienz mit der Therapie abzuwarten, während bei einem primär schweren T-Zelldefekt die großen Risiken einer weiteren Verschlechterung gegen die geringeren Risiken einer Thymustransplantation abgewogen werden müssen.

Die bei Kindern mit T-Zelldefekt gefürchtete GVHR (graft versus host reaction) infolge einer inkompatiblen Thymustransplantation ist zwar bei anderen primären Immundefekten (9, 28, 59, 135, 176), noch nie aber beim Di-George-Syndrom beobachtet worden. Das Risiko einer GVHR läßt sich zudem noch durch die Verwendung fetalen Thymusgewebes senken, wobei die Angaben in der Literatur zwischen 12. und 20. Gestationswoche schwanken (65, 117, 120, 121, 235). Die Verwendung von Millipore-Kammern oder kultiviertem Thymusepithel erlaubt die Transplantation von reiferem, auch postnatalem Gewebe, ohne das Risiko einer GVHR zu erhöhen. Auch die intramuskuläre Implantation des Thymus scheint dieses Risiko weiter zu senken (3). Versuche mit Mäusen haben ergeben, daß auch die HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger eine Rolle für den Behandlungserfolg spielt. Bei den thymustransplantierten Di-George-Patienten kann in der Regel davon ausgegangen werden, daß Spender und Empfänger nicht verwandt und HLA-inkompatibel sind (3).

In den Versuchen mit Mäusen zeigte sich weiterhin, daß die Verwendung von kompatiblem Gewebe auch eine HVGR ("host-

versus-graft-reaction") umgehen kann, d. h. daß der immun-kompetente Empfänger zu einer Abstoßung des Transplantates fähig wird, was zu einem erneuten Immundefekt führen könnte (97, 99, 235).

Bisher wurden in 3 Fällen von Di-George-Syndrom (Fallnr. 42, 73, 113) GVH-Reaktionen beschrieben. Der Patient mit der Fallnr. 113 erhielt unbestrahltes Frischblut in der Neonatalzeit und entwickelte eine schwere GVHR. Den beiden anderen Patienten waren zu keiner Zeit fremde immunkompetente Zellen zugeführt worden. Als Ursache für deren chronische GVHR ziehen die Autoren die Übertragung von mütterlichen Lymphozyten während der Fetalzeit in Betracht (48, 53, 239).

Längerfristige Beobachtungen über Therapieergebnisse bei Thymustransplantation und/oder Thymushormonbehandlung liegen nur in Ausnahmefällen vor. Dennoch scheint die Lebenserwartung der behandelten Kinder im Vergleich zu den unbehandelten Kindern verbessert zu werden, zumindest ließen sich Fortschritte in der körperlichen Entwicklung der Kinder verzeichnen.

Tabelle XXVII: Zusammenstellung der Ergebnisse der Substitutionstherapie mit Thymushormonen bei 14 Patienten mit Di-George-Syndrom

Autoren (Fallnr.)	Grad der Thymus- mißbil- dung	Alter bei Behandlung	Beobachtungs- zeitraum	substituierte Thymushormone	Wirkungseintritt	Erfolg	Immunstatus							
							vorher				nachher			
							E-Rosetten	PHA	MLC	B-Lymphos	E-Rosetten	PHA	MLC	B-Lymphos
GRISCELLI et al. (53)	Hypo- plasie	kA	2	THV	schnell	partiell	↓	↓	↓	↑	n↓	↓ ³	kA	↑ ⁵
BANZAI et al. (69)	Aplasie	72T	59T ²	THV	schnell	partiell	kA	-	-	↑	↓ ³	↓ ³	↓ ³	n
AIUTI et al. (96)	kA	2M	2M ²	TP5	schnell	partiell	↓	↓	kA	kA	↓ ³	n	kA	kA
BARRETT et al. (97)	Hypo- plasie	kA	kA	TFV	schnell	gut	↓	n	↓	kA	n	n	n	kA
(98)	kA	kA	kA	TFV	kA	partiell	↓	↓	↓	kA	n	↓ ³	↓ ³	kA
(115)	kA	kA	kA	THV	kA	kA	↓	↓	↓	kA	kA	kA	kA	kA
(117)	kA	kA	kA	TFV	negativ	negativ	↓	↓	↓	kA	↓	↓	↓	kA
(118)	Hypo- plasie	kA	kA	TFV	kA	gut	n↓	n↓	↓	kA	n	n	kA	kA
WARA et al.	kA	1W	2W ²	TFV	negativ	negativ	↓	n	↓	kA	↓	↓	↓	kA
*** ¹														
ERSOY et al. (130)	kA	1W	3M ²	TFV	langsam	gut	↓	↓	↓	kA	n	n	n	kA
VOSSEN et al. (134)	Aplasie	kA	kA	THF	gut	gut	↓	-	-	↑	n	kA	kA	n
DAVIES et al. (142)	Aplasie	5M	20M ²	TFV	schnell	gut	↓	↓	↑	↑	n	n	n	kA
JOFFE et al. (144)	Hypo- plasie	2,5M 3M	1,5M ² 1,5M ² TP5	TP1 TP5	kA langsam	partiell partiell	↓ ↓	kA ↓	kA kA	n ↑	↓ n↑	kA ↓	kA kA	n ↑ ⁵

Ann.: *) Fälle nicht in der Sammelstatistik Kasusitck-Tabelle II (siehe Literaturnr. 238); THV = "thymocin fraction V", TP5 = Thymopoietin; THF = "thymic humoral factor"; TPI = Thymusextrakt vom Kalb; kA = keine Angaben; 2 = Patient vor Publikation verstorben; - = nicht nachweisbar; n/4 = im unteren/oberen Normbereich; ↓ = erniedrigt; ↑ = erhöht; 5 Abfall, aber keine Normalisierung; 3 Anstieg, aber keine Normalisierung.

IX. GENETISCHE ASPEKTE

Da die Ätiologie des Di-George-Syndroms weiterhin ungeklärt ist, verdient das Auftreten von familiärer Häufung bzw. Chromosomenaberrationen bei Patienten mit Di-George-Syndrom besondere Beachtung.

Bisher wurden 4 Familien beobachtet, in denen die Erkrankung mehrfach diagnostiziert wurde.

DE LA CHAPELLE et al. (47) beschrieben 4 Geschwister (2 Mädchen (Fallnr. 124, 126) und 2 Jungen (Fallnr. 125, 127)) und einen Cousin ersten Grades väterlicherweise (Fallnr. 128) mit typischen Symptomen. Weitere 6 Kinder aus dieser Familie waren zumindest phänotypisch unauffällig. Eine Karyotypisierung dieser Personen ergab pathologische Befunde einer Monosomie 22 (Tabelle XXVIII).

SHEPHARD et al. (211) und STEELE et al. (216) diagnostizierten ein Di-George-Syndrom bei je einem Geschwisterpaar unterschiedlichen Geschlechts (Fallnr. 56, 57 und 36,¹⁾). Die von SHEPHARD et al. beobachteten Kinder stammten nicht von dem gleichen Vater. Die Untersuchung der Mutter von Fallnr. 36,¹⁾ ergab retrospektiv sowohl eine Thymus- als auch Parathyreoideahypoplasie.

Bei der von RAATIKA et al. (193) beobachteten Familie waren 3 von 4 Kinder (Fallnr. 135, 136, 137) betroffen. Die Immundefunktion der Eltern war normal. Das vierte Kind schien klinisch gesund, wurde jedoch nicht weitergehend untersucht.

Familienanamnestische Erhebungen ergaben in drei weiteren Fällen (Fallnr. 2, 67, 148) Hinweise auf eine mögliche

¹⁾ Kind wegen unzureichender Datenangaben nicht in der Kasuistik-Tabelle II; siehe Literaturnachweis (216)

familiäre Belastung. Dabei sind Erkrankungen der Eltern, die nicht zur Di-George-Symptomatologie zählen, nicht berücksichtigt (vergleiche Kapitel II, 1). Der Patient mit der Fallnr. 2 hatte 5 ältere Geschwister, von denen 2 an schweren Infektionen wie Pneumonie litten. Ein Cousin ersten Grades starb an einem angeborenen Herzfehler. In der Familie des Kindes mit der Fallnr. 67 verstarb ein Kind im Alter von 6 Tagen an einer respiratorischen Insuffizienz. Von 2 Geschwistern des Patienten mit der Fallnr. 148 war ein Bruder gesund, ein anderer starb mit 7 Tagen aus ungeklärter Ursache. In allen 3 Fällen waren die Eltern gesund und die Schwangerschaften verliefen unauffällig.

Bezüglich der möglichen familiären Belastung werden bei weiteren Di-George-Kindern Angaben gemacht. Siebenmal handelte es sich um Erstlingsschwangerschaften. In 11 Fällen sind ein oder mehrere phänotypisch gesunde Geschwister angegeben.

An dieser Stelle seien die Beobachtungen an 4 Zwillingspaaren erwähnt. Während bei zweien (Fallnr. 11, 63) nur ein Zwilling am Di-George-Syndrom erkrankt war, waren bei den zwei anderen Paaren (Fallnr. 131, 132 heterozygot und 151, 152 monozygot) beide Zwillingskinder betroffen. Obwohl jedes einzelne der beiden betroffenen Zwillingspaare bezüglich Herz-, Gesichts-, Parathyreoidea- und Thymusmißbildung typische Befunde aufwies, traten sowohl bei den heterozygoten als auch bei den monozygoten Zwillingen Unterschiede im Schweregrad der Mißbildung und im klinischen Verlauf auf.

Chromosomenanalysen wurden bei 33 Patienten durchgeführt; davon waren 23 normal. Die von SHEPHARD et al. (211) und MILLER et al. (169) beschriebenen "familiären" Di-George-Patienten (Fallnr. 56, 57 und 151, 152) wiesen ebenfalls normale Chromosomenanalysen auf. Umgekehrt fanden DE LA

CHAPELLE et al. (47) bei allen erkrankten Familienmitgliedern eine strukturelle, unbalancierte Chromosomenaberration im Sinne einer partiellen Trisomie 20 und partiellen Monosomie 22. Eine Analyse des Vaters und dessen Schwester ergab bei beiden dieselbe balancierte reziproke Translokation zwischen Chromosom 20 und 22. Auch 2 der 6 phänotypisch gesunden Geschwister waren Träger derselben Chromosomenanomalie. KELLEY et al. (136) beschrieben weitere 4 Patienten mit Di-George-Syndrom, bei denen ebenfalls eine Monosomie des Chromosoms 22 nachzuweisen war. Die Karyogramme der Eltern ergaben in 2 Fällen, daß ein Elternteil Träger einer balancierten 22-Translokation war. Die Mutter des vierten Patienten (ohne laufende Nummer in der Kasuistik) hatte eine unbalancierte Aberration, verminderte T-Lymphozytenzahlen und war geistig retardiert. Der von ROSENTHAL et al. (205) beschriebene Patient wies ebenfalls eine Monosomie 22 auf.

In Tabelle XXVIII sind die Ergebnisse der Chromosomenanalysen von 10 Patienten und deren Eltern zusammengestellt. Die Aberration in Position q11 am Chromosom 22 ist konstant und resultiert in einer zumindest partiellen Monosomie 22. Die Mitbeteiligung anderer Chromosomen (Chromosom 20, 10, 3, 4) ist häufig und kann variieren. Nach KELLEY et al. (136) und DE LA CHAPELLE et al. (47) muß die bei diesen Patienten beobachtete Di-George-Symptomatik in engem Zusammenhang mit einer Deletion nahe bei oder am q11-Stück des Chromosoms 22 stehen, sollte es sich nicht um ein zufälliges, wenn auch sehr unwahrscheinliches Zusammentreffen zweier verschiedener Erkrankungen handeln, da bei Patienten mit kompletter 22-Deletion eine ähnliche Symptomatik zu beobachten war, während ein Verlust von pter bis q11 auf dem Chromosom 22 oder eine Robertson'sche Translokation mit komplettem p-Verlust zu keiner derartigen Mißbildung führt.

Aufgrund der Beobachtungen der letzten Jahre an familiären Di-George-Patienten und des Nachweises von Chromosomenaberrationen wird die Frage nach einer genetisch fixierten Ätiologie des Di-George-Syndroms wieder gestellt (47, 136, 193, 211, 216, 229). Neben autosomal dominantem und X-chromosomal dominantem Erbgang wird am häufigsten eine autosomal rezessive Vererbung diskutiert, welche auch im Tiermodell der "nackten Maus" beobachtet wird (193, 198, 211, 216). Weitere Unterstützung könnte diese Hypothese durch Beobachtungen bei anderen primären Immundefekten wie selektiver IgA-Mangel, Ataxia-teleangiektasia und schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID) mit Adenosindesaminasemangel mit Chromosomenaberration (Chromosom 18, 14, 20) erfahren (42, 47). Ein X-chromosomal rezessiver Erbgang scheint ausgeschlossen, da Mädchen und Jungen mit nahezu gleicher Häufigkeit betroffen sind.

Im Gegensatz dazu kommen MILLER et al. (169) durch den unterschiedlichen Krankheitsverlauf und den normalen Karyotyp bei monozygoten Zwillingen mit Di-George-Syndrom zu dem Schluß, daß ein nicht genetisch fixierter Insult in der frühen Embryogenese verantwortlich sein müßte, zumindest aber ein einzelner ätiologischer Faktor unwahrscheinlich sei.

Tabelle XXVIII: Zusammenstellung der Chromosomenaberrationen bei 10 Patienten mit Di-George-Syndrom und deren Eltern

Autor, Fallnr.	Karyotyp des Patienten	Karyotyp des betroffenen Elternteils
DE LA CHAPELLE et al. (124)	46,XX -22, der+20, t(20;22) (q11;q11)	46,XY t(20;22) (q11;q11)
(125)	46,XY -22, der+20, t(20;22) (q11;q11)	
(126)	46,XX -22, der+20, t(20;22) (q11;q11)	
(127)	46,XY -22, der+20, t(20;22) (q11;q11)	
(128)	46,XY -22, der+20, t(20;22) (q11;q11)	46,XX t(20;22) (q11;q11)
KELLEY et al. (145)	45,XX -10,-22, der+10.t(10;22)(q26;q11)	46,XY t(10;22)(q26;q11)
(146)	45,XY -3,-22, der+3.t(3;22) (q29;q11)	normal
(147)	46XY -22, der+20, t(20;22) (q11;q11)	Mutter 20,22-Translokation?
(*)	45,XY -4,-22, der+4, t(4;22) (q32;q11)	45,XX -4, -22, der+5, t (4;22)(q32;q11)
ROSENTHAL et al. (**)	45,XX -22	

Anm.: Die mit *, ** versehenen Fälle sind wegen ungenügender Daten nicht in der Sammelstatistik-Tabelle II enthalten (siehe Literaturnr. (136, 205))

X. EMBRYOLOGIE

Das Spektrum der beim Di-George-Syndrom beobachteten Mißbildungen läßt sich nach der embryologischen Herkunft der betroffenen Organe in mehrere Gruppen aufteilen.

1. Schlunddarm und Derivate

Eine Reihe der beim Di-George-Syndrom mißgebildeten Organe entstammt dem embryologischen Schlunddarm. Darunter befinden sich auch die Thyreoidea und die Schlundtaschen. Abkömmlinge der Schlundtaschen wiederum sind Thymus und Parathyreoideae, deren regelmäßige Beteiligung an der Fehlbildung zu der Bezeichnung "III.-IV.-Schlundtaschen-syndrom" führte. Die Organanlagen der in der vierten bis fünften Embryonalwoche entstehenden Schlundtaschen entwickeln sich aus dem epithelialen Anteil. Wenn auch die Derivate der III. und IV. Schlundtaschen weitaus am häufigsten betroffen sind, können doch auch Mißbildungen aller anderen Schlundtaschenabkömmlinge beobachtet werden. So wird bei einem Patienten (Fallnr. 41) eine Fehlbildung der Paukenhöhle berichtet, welche aus der ersten Schlundtasche abstammt, und in 4 Fällen eine fehlende Anlage der Tonsilla palatina, einem Derivat der zweiten Schlundtasche und sekundär einwanderndem mesenchymalen Gewebe. Aus der fünften Schlundtasche, die von manchen Autoren als Teil der vierten angesehen wird, entwickelt sich der Ultimobran-chiale Körper.

Thymus und Parathyreoideae entstammen der dritten und vierten Schlundtasche. Der ventrale Teil der dritten und ein fraglicher Teil der vierten Schlundtasche bilden beid-seits den Thymus, welcher ab der fünften Embryonalwoche in kaudomedialer Richtung zum oberen Mediastinum wandert und sich dort mit seinem Gegenpart vereint. Der Schwanzteil zerfällt, kann aber auch als Thymusinseln bestehen bleiben.

Die Glandulae parathyreoideae inferiores aus dem dorsalen Teil der dritten Schlundtasche wandern mit dem Thymus bis zur Thyreoideaahinterwand, können jedoch auch weiter mitgenommen werden und bleiben dann im Thymus eingebettet. Die Glandulae parathyreoideae superiores stammen aus dem dorsalen Teil der vierten Schlundtasche und schließen sich der kaudal wandernden Thyreoidea an. Diese bildet sich in der dritten Embryonalwoche aus einer epithelialen Ausstülpung am Boden des Schlunddarmes und wandert in ventrokaudaler Richtung zu ihrer endgültigen Lage vor der Trachea, die sie in der siebten Woche erreicht. Manche Embryologen diskutieren die Herkunft von Thyreoideaanteilen aus der vierten Schlundtasche (148).

2. Kiemenfurchen, Kiemenbögen

Gleichzeitig mit den endodermalen Schlundtaschen entwickeln sich die ektodermalen Kiemenfurchen, welche aufeinander zuwachsen, das dazwischenliegende Gewebe zur Seite drängen und auf diese Weise die Kiemenbögen entstehen lassen (Abbildung 11).

Aus der knorpeligen Komponente des ersten Kiemenbogens entwickeln sich Malleus, Incus und sekundär durch desmale Ossifikation die Mandibula. Eine gestörte Differenzierung dieses Kiemenbogens erklärt einen atretischen Malleus bzw. Incus (Fallnr. 41) oder eine Mandibulahypoplasie (insgesamt 31 Fälle). Auch Mißbildungen des Stapes, einem Derivat des zweiten Kiemenbogens, sind beschrieben worden (Fallnr. 16, 37, 41, 68). Es sind jedoch nicht nur die knorpeligen Komponenten betroffen, sondern auch die nervalen Paresen des zweiten Kiemenbogensnervs, des Nervus facialis, wurden zweimal beobachtet (Fallnr. 35, 52) und einmal eine Parese des Nervus glossopharyngeus, des dritten Kiemenbogensnervs (Fallnr. 49). In keinem Fall lag eine geburts-traumatische Erklärung vor.

Eine Beteiligung der Kiemenfurchen wird nur in einem Fall beschrieben und zwar im Sinne eines fehlenden Meatus acusticus externus, der von der ersten Kiemenfurche gebildet wird (Fallnr. 41).

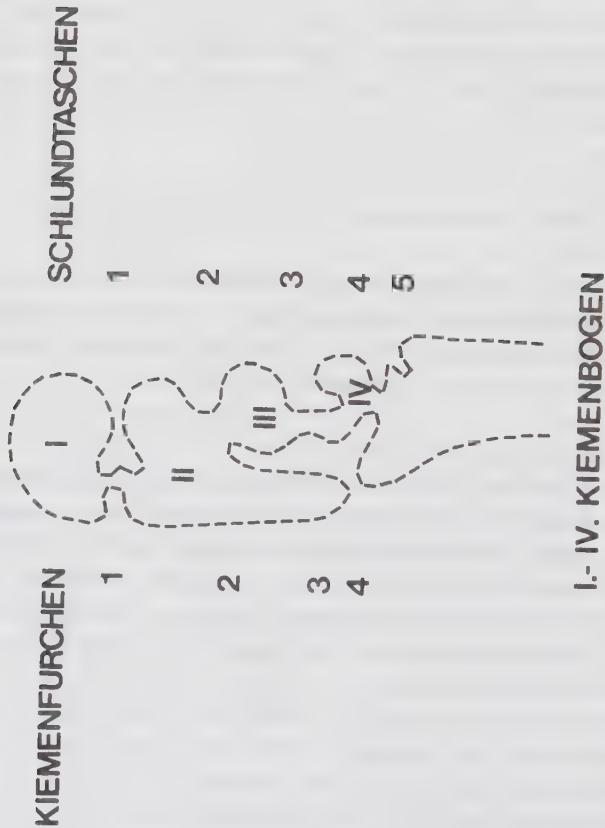


Abbildung 11: Topographische Beziehung von Schlundtaschen, Kiemenfurchen und Kiemenbögen bei einem fünf Wochen alten Embryo (nach LANGMAN (148))

3. Herz- und Gefäßmißbildungen

Die häufig berichteten angeborenen Vorhof- bzw. Ventrikel-septumdefekte lassen sich embryologisch einer Fehlentwicklung zwischen dem 27. und 37. Tag zuordnen. Fehlerhafte Entwicklungen des Conus bzw. des Truncus, welche ab dem 30. Embryonaltage eine Differenzierung in die linke und rechte Ventrikelausflußbahn bzw. Aorta und Arteria pulmonalis bewirken, führen zu schweren Herzfehlern wie Fallot'sche Tetralogie, Truncus arteriosus communis und Transposition der großen Gefäße. Gegen Ende des Differenzierungsvorganges am Truncus kommt es auch zur Entwicklung der Semilunarklappen, die ursprünglich als Truncushöckerchen angelegt sind. Eine Störung dieser Entwicklung führt zu Stenosen bzw. Atresien der Taschenklappen. Diese Entwicklung ist im 16 mm-Embryo (6 Wochen alt) schon weit fortgeschritten. Bemerkenswert ist, daß die Entwicklung der Schlundtaschen-derivate und die Stadien der Herzentwicklung, deren Fehlentwicklungen zu den beim Di-George-Syndrom signifikant gehäuft auftretenden Herzfehlern führen, zeitlich eng korreliert sind, nämlich zwischen der vierten und sechsten Entwicklungswoche (148).

Die beim Di-George-Syndrom am häufigsten beobachteten Gefäßmißbildungen sind vom Zeitpunkt ihrer Entwicklung her ebenfalls eng mit der Kiemenbogen- und Schlundtaschenentwicklung in Zusammenhang zu bringen, da die am häufigsten mißgebildeten Gefäße Abkömmlinge der embryonalen Aortenbögen sind, welche sich zur gleichen Zeit wie die Kiemenbögen entwickeln (Abbildung 12). Fehlerhafte Differenzierungsvorgänge der embryonalen IV.-Aortenbögen, die bei einem sechs bis sieben Wochen alten Embryo schon weitgehend abgeschlossen sind, können zu verschiedenartigen Gefäßmißbildungen führen. Aus einer abnormen Obliteration des rechten Anteils der IV.-Bögen und der rechten dorsalen proximalen Aorta resultiert eine abnorme Arteria subclavia dextra, die dann durch den distalen Teil der rechten Aorta

dorsalis und die siebte Intersegmentalarterie gebildet werden muß. Ein rechter Aortenbogen entsteht, wenn der linke IV. Aortenbogen und die linke dorsale Aorta vollständig obliterieren, und dann von entsprechenden Gefäßen der Gegenseite ersetzt werden. Fehlt nun aus irgendwelchen Gründen diese Übernahme, so bildet sich ein unterbrochener Aortenbogen heraus. Nach Meinung einiger Autoren können auch Perfusionsstörungen des IV. Aortenbogens zum IAA führen. Da die rheologischen Reize fehlen, obliteriert der Bogen (z. B. bei VSD, Aortenklappenstenose) (45, 198). Das Gegenstück dazu, nämlich ein doppelter Aortenbogen, entsteht, wenn sich die rechte dorsale Aorta zwischen Abgang der siebten Intersegmentalarterie und dem Zusammenfluß mit der linken Aorta dorsalis nicht zurückbildet.

Die beim Di-George-Syndrom ebenfalls häufig anzutreffenden Pulmonalarterienmißbildungen haben ihren Ursprung in einer Fehlentwicklung der VI. Aortenbögen, aus deren rechtem Anteil sich die rechte Arteria pulmonalis und aus deren linkem Anteil sich die linke Arteria pulmonalis und der Ductus arteriosus bilden. Diese Entwicklung findet während der fünften bis siebten Entwicklungswoche statt.

4. Faziale Dysmorphiezeichen

Mißbildungen im Bereich des Mittelohres sind im Zusammenhang mit ihrer Herkunft aus den embryonalen Kiemenbögen besprochen worden. Fehlbildungen des Innenohres sind bei 2 Patienten beschrieben (Fallnr. 37, 41). In beiden Fällen war die Cochlea betroffen. Dies ist insofern bemerkenswert, als auch die Ausstülpung des Ductus cochlearis in der sechsten Embryonalwoche beginnt. Dysplastische Ohrmuscheln, wie sie bei 83 % der dysmorphen Di-George-Patienten zu finden sind, lassen sich embryologisch ebenfalls in die sechste Entwicklungswoche einordnen, da zu diesem Zeitpunkt an den dorsalen Spitzen des ersten und zweiten Kiemenbogens

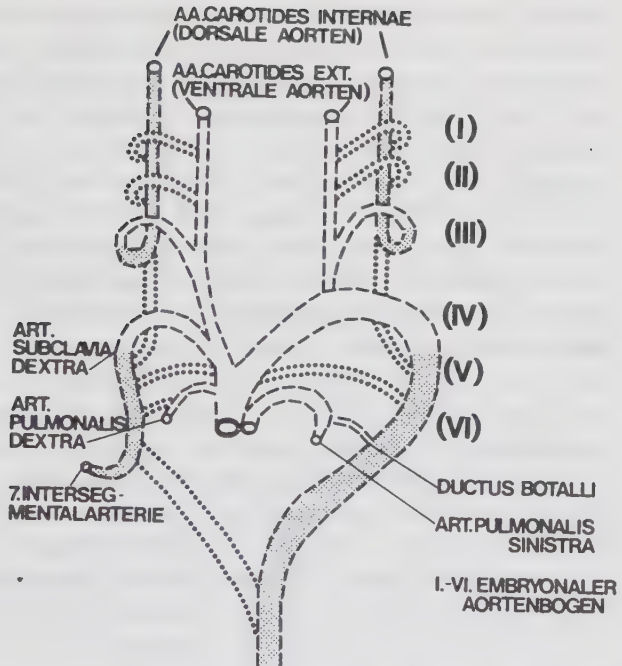


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Entwicklung des zentralen Gefäßstammes aus den embryonalen Aortenbögen. Obliterierende Abschnitte sind gepunktet dargestellt, die dunkel schraffierten Teile stammen aus den embryonalen dorsalen Aorten; geklammerte Angaben bezeichnen die embrologische Nomenklatur (nach LANGMAN (148)).

die Ohrmuschelhöcker als Mesenchymverdickungen auftreten, welche sich dann allmählich in die definitive Ohrmuschel umwandeln.

Mißbildungen im Bereich der Nase, der Oberlippe und des Gaumens, weitere typische Dysmorphiezeichen des Di-George-Syndroms, sind auf Entwicklungsstörungen der medialen Nasenwülste, des Zwischenkiefersegmentes während der sechsten Embryonalwoche oder der Gaumenplatten während der siebten Embryonalwoche zurückzuführen. Bei einer Fehlentwicklung der erstgenannten Teile können sich eine kurze Nase, ein kurzes Lippenphiltrum, eine Lippenspalte, ein dysplastischer Oberkiefer und/oder eine primäre Gaumenspalte ausbilden. Eine fehlende Vereinigung der Gaumenplatten hat eine sekundäre Gaumenspalte und/oder eine gespaltene Uvula zur Folge.

Von der Vielfalt der beim Di-George-Syndrom weiterhin auftretenden Mißbildungen seien noch die Augenmißbildungen erwähnt. Ein Iriscolobom (Fallnr. 92) tritt auf, wenn in der siebten Embryonalwoche die Schließung der Augenbecherpalte unterbleibt. In der sechsten Embryonalwoche befindet sich auch die Linse in einem aktiven Entwicklungsstadium. Schädigungen führen hier zur Kataraktbildung (Fallnr. 16).

Zwar läßt sich aus der Embryologie des Di-George-Syndroms kein konkreter Hinweis auf die Ätiologie dieser Erkrankung finden, dennoch verdient die Entwicklungsgeschichte der am häufigsten betroffenen Organe in 2 Punkten besondere Aufmerksamkeit. Ein Teil der betroffenen Organe befindet sich in enger topographischer Nachbarschaft und macht im Laufe der Organogenese sich gegenseitig bedingende Entwicklungsschritte durch (siehe die Entwicklung der Schlundtaschen, Kiemenfurchen und Kiemenbögen). Weiterhin lassen sich die vierte bis siebte Embryonalwoche als der Zeitraum heraus-schälen, in dem die Vulnerabilität für eine Di-George-Erkrankung besonders groß scheint.

XI. PATHOGENESETHEORIEN

1. Genetische Aspekte des Di-George-Syndroms

Die beim Di-George-Syndrom bisher beobachteten Fälle mit familiärer Häufung oder mit nachgewiesener Chromosomenaberration sind im Kapitel IX ausführlich besprochen worden. Es soll hier noch einmal kurz erwähnt werden, daß diese Erkrankung bei 4 Familien gesichert mehrfach aufgetreten ist, und bei weiteren vier Familien die Anamnese Hinweise auf eine familiäre Belastung zuläßt. Weiterhin wurde bei 10 Patienten mit manifestem Di-George-Syndrom eine Chromosomenaberration festgestellt, die durchweg Position q11 am Chromosom 22 einschließt. Aufgrund dieser seit kurzem veröffentlichten Beobachtungen wird von einigen Autoren die Frage nach einer genetisch fixierten Ätiologie des Di-George-Syndroms diskutiert. In jedem Fall zwingen diese Mitteilungen zur Chromosomenanalyse (einschließlich Familie) bei klinisch gesichertem Di-George-Syndrom.

2. Theorie des lokalen Insults der Organogenese

Wie in Kapitel X ausgeführt, befinden sich die beim Di-George-Syndrom am häufigsten betroffenen Organe zu einem bestimmten Zeitpunkt ihrer Embryogenese in einer topographisch engen Beziehung, mit zum Teil sich gegenseitig bedingenden Entwicklungsschritten. Deswegen sehen manche Autoren einen kausalen Zusammenhang für die verschiedenen Erscheinungsformen dieses Syndroms im Sinne eines lokalen Insults während der vierten bis siebten Woche der Embryonalentwicklung (70, 109, 158). Weitere Unterstützung dieser Theorie sehen HARVEY et al. (109) darin, daß die Assoziation einer Mißbildung eines lymphatischen Organs mit einem angeborenen Herzfehler auch bei anderen Erkrankungen (z. B. Asplenie) bekannt ist. Im Gegensatz dazu vertreten andere

Autoren die Auffassung, daß allein aufgrund der nachbarschaftlichen Beziehung nicht auf einen monokausalen Zusammenhang zwischen Thymus- und Herzmißbildung geschlossen werden kann, da beide Erscheinungsformen dieses Syndroms auch als isolierte Krankheitsbilder auftreten (25, 81).

3. Theorie der primären Herz- und Gefäßmißbildung

ROBINSON (198) sieht die primäre Ursache des Di-George-Syndroms in einer Herz- oder Gefäßmißbildung, welche zu einer Minderperfusion der IV. embryonalen Aortenbögen führt. Während der Embryonalperiode bewirken vor allem hämodynamische Einflüsse die Ausbildung des zentralen Gefäßstammes aus den embryonalen Aortenbögen. Ventrikelseptumdefekte, Aortenklappenstenosen und vor allem Conotruncusanomalien führen zu einer Minderperfusion des linken IV. Aortenbogens und verursachen dadurch eine Hypoplasie bzw. Obliteration (45). Davon wird auch die Blutversorgung des Thymus, der Parathyreoideae und der Thyreoidea betroffen, welche während der Embryonalperiode über die paarige Arteria thyreoidea ima gewährleistet wird. Diese soll entweder direkt aus den IV. Aortenbögen entspringen, oder links aus der Arteria carotis communis und rechts aus dem Truncus brachiocephalicus. Generell führt nach dieser Theorie jede frühe Involution der Arteria thyreoidea ima zu einer Regression von Thymus, Parathyreoidea und evtl. auch der Thyreoidea. Bei der Autopsie seiner Patienten (Fallnr. 43 bis 48) konnte ROBINSON zwar durchweg keine Arteria thyreoidea ima mehr nachweisen, was aber nicht zur Unterstützung dieser Hypothese dienen kann, da dies bei 90 % gesunder Erwachsener ebenso der Fall ist. Eine Beweisführung dieser These dürfte sich als schwierig erweisen, da die Arteria thyreoidea ima nur während einer relativ kurzen Spanne der Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle für die Entwicklung der III. und IV. Schlundtaschenderivate spielt.

4. Exogene Faktoren

Zur Diskussion der Entstehung eines Di-George-Syndroms durch exogene keimschädigende Faktoren führten die Beobachtungen an 4 Patienten (Fallnr. 138 - 141) mit mütterlichem Alkoholismus und an den Auswirkungen eines gestörten Zinkmetabolismus (44, 130, 177). Im Mäuseversuch führt Alkoholzufzhr während der Schwangerschaft zu einer Depression der T-Zellfunktion, während die B-Lymphozyten nicht betroffen sind (11). Analog wurde bei 13 Patienten mit Alkoholembryopathie eine erhöhte Infektionsanfälligkeit bei verminderter T-Zellfunktion und Dysgammaglobulinämie beobachtet (11, 129). Arbeiten von AMMAN et al. (11), MAJEWSKI (161) und LÖSER (160) zeigen, daß Kinder mit Di-George-Syndrom und Kinder mit Alkoholembryopathie auffallende Symptomähnlichkeiten aufweisen (Tabelle XXIX).

Tabelle XXIV: Zusammenstellung der Symptomähnlichkeiten von Alkoholempbryopathie und Di-George-Syndrom

Bereich	Symptom
Nase	kurz, breit, kurzes Philtrum
Augen	antimongoloide Lidachse
Ohren	tiefsitzend, dysplastisch
Mund	Lippen- und Gaumenspalte, hoher Gaumen
Unterkiefer	Mikrognathie
Herz, Gefäße	VSD, ASD, Ductus Botalli apertus, Pulmonalstenose
ZNS	Mikrozephalus, psychomentale Retardierung
Harnorgane	Hydronephrose
Entwicklung	Wachstumsverzögerung
Immunfunktion	Infektanfälligkeit, zelluläre Immundepression

Über das direkt schädigende Agens (Äthanol, Metaboliten oder sekundäre Mangelzustände) besteht noch Unklarheit. Im Gegensatz zum Di-George-Syndrom ist die Alkoholembryopathie nicht mit schweren Herzfehlern und Hypoparathyreoidismus vergesellschaftet. AMMANN et al. (11) kommen zu dem Schluß, daß beim Di-George-Syndrom eine Interaktion von mehreren teratogenen Noxen auslösend sein könnten, welche auch über den Schweregrad der Krankheit bestimmen.

Interessanterweise führt chronischer Alkoholabusus zu einer Verminderung von Vitamin A und dem Serum-Zink-Gehalt. Studien über die Rolle des Zinkmetabolismus ergaben unter anderem, daß Mütter mit Akrodermatitis enteropathica, einem angeborenem Zinkmangel, Kinder mit multiplen Mißbildungen gebären (44). Bei einer Kälberrasse friesischer Abstammung ließen sich Infektionsanfälligkeit, Parakeratose und Thymushypoplasie durch orale Zufuhr von Zink vollständig rückbilden (130). In einer Untersuchung von OSTER et al. (177) wurden Ratten zwischen dem 9. und 12. Schwangerschaftstag mit dem fettlöslichen Zinkchelatbildner WIN 18,446 behandelt. Dieser Stoff inhibiert die mitochondriale Proteinbiosynthese sechsmal stärker als Chloramphenicol. Die Art der so erzeugten Mißbildungen hängt ab vom Zeitpunkt der Applikation. So entstanden bei Anwendung am elften Tag der Rattenschwangerschaft, welcher der vierten menschlichen Embryonalwoche entspricht, Mißbildungen wie sie beim Di-George-Syndrom beobachtet werden (Thymusdefekt, Gesichtsmißbildungen, Herz- und Gefäßmißbildungen, Asplenie). Eine Applikation zu einem späteren Zeitpunkt hatte zwar Brachydaktylie, Kryptorchismus und Zwerchfellhernien zur Folge, aber keine Herz- oder Thymusmißbildungen. Der Schweregrad der Thymusmißbildung schien mit der Dosis und dem Applikationszeitpunkt zu korrelieren.

In bezug auf die Auswirkungen eines Vitamin A-Mangels fanden OSTER und Mitarbeiter (177), daß eine Vitamin-A-arme Diät bei schwangeren Ratten eine abnorme Fazies und Di-George-ähnliche Herzmißbildungen zur Folge hat.

Gleichzeitig ist die Vitamin-A-Mobilisation aus der Rattenleber abhängig von der Anwesenheit von Zink.

Bisher lassen sich in der Literatur keine Hinweise auf Zink-Bestimmungen bei Di-George-Patienten oder deren Mütter finden. Es wäre von großem Interesse, die bisher nur im Tierversuch festgestellte Beziehung zwischen Zinkmangel und Di-George-Syndrom auch bei Di-George-Patienten zu untersuchen.

5. Di-George-Syndrom als rhombenzephalische Neurocristopathie

Neue Erkenntnisse in der Embryologie haben Hinweise für die Pathogenese des Di-George-Syndroms geliefert, die diese Erkrankung als Modell einer rhombenzephalischen Neurocristopathie mit einer Beteiligung des Rhombenzephalon ausweisen (55). Aufgrund von Versuchen mit Wachtel-Huhn-Chimären konnte bewiesen werden, daß die aus der Neuralleiste stammenden Zellen zum dritten und vierten Eingeweidebogen wandern. Sie bilden u. a. das Bindegewebe von Thymus, Parathyreoidea, Thyreoidea und der Zunge, die Wand der großen Gefäße der Herzbasis, die C-Zellen der Thyreoidea, die bipolaren Neuroblasten der sensorischen und sensiblen Hirnganglien und die multipolaren Neuroblasten des Parasympathicus im Verdauungstrakt.

Das kombinierte Auftreten von Thymus-, Parathyreoidea-, Herz- und Gefäßmißbildung läßt sich somit als Folge einer rhombenzephalischen Neurocristopathie verstehen.

Der Befall des Rhombenzephalon führt zu einer Störung der elektrophysiologischen Aktivität und äußert sich klinisch in einem gestörten Schluck- und Saugakt, sowie in mangelhafter Zungenbeweglichkeit. Letzteres wiederum begünstigt sowohl die Entstehung von Gaumen- und Uvulaspalten, als

auch einer Mikrognathie. Zudem sind Rhombenzephalopathien häufig vergesellschaftet mit mehr diffusen Störungen der Neuralleistenentwicklung, wobei dann auch Arhinenzephalie, Lissenzephalie, Augenmißbildungen, Fazialisparesen, Ohrmuscheldysplasien, Lippenspalten und ein kurzes Lippenphiltrum auftreten können.

Andere Mißbildungen wie Fingeranomalien, Wirbelanomalien, Synostosen der Rippen, Analatresien und unvollständige Darmrotationen können mit diesem pathogenetischen Modell zwar nicht erklärt werden, gehören aber auch beim Di-George-Syndrom zu den seltenen und uncharakteristischen Begleitmißbildungen.

XII. DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE ÜBERLEGUNGEN

Die klinische Diagnose eines Di-George-Syndroms stützt sich im wesentlichen auf das gemeinsame Auftreten von

- kongenitaler Herz- und/oder Gefäßmißbildung,
- kongenitalem Hypoparathyreoidismus,
- Dysmorphiezeichen, vor allem im Gesichtsbereich,
- erhöhter Infektionsanfälligkeit.

Immunologische, hämatologische, histologische (Lymphknoten-Biopsie) und röntgenologische Untersuchungen untermauern diese Diagnose. Bei Vorliegen aller oben angeführten Befunde stellt sich für das vollbild des Di-George-Syndroms die Frage der Differentialdiagnose nur selten. Da aber die Kardinalsymptome in ihrer zeitlichen und klinischen Ausprägung einer großen Variationsbreite unterliegen, kann die Diagnosesicherung erschwert sein. So können sich zum Zeitpunkt der Untersuchung die zellulären Immunparameter wie bei Normalpersonen darstellen. Zudem sind Fälle mit oligo- bzw. monosymptomatischem Erscheinungsbild beschrieben. In diesen Fällen müssen für die Diagnose eines Di-George-Syndroms Krankheiten mit ähnlichen Manifestationen abgegrenzt werden.

Bezüglich Zuordnung, Klassifikation und Diagnostik der primären und sekundären Immundefizienzen sei hier auf Übersichtsarbeiten in der Literatur hingewiesen (5, 59, 81, 84, 89, 111, 115, 204, 234).

In der Literatur existieren eine Reihe von Fallberichten, die entweder nur einen Teilaspekt des Di-George-Syndroms berücksichtigen (zellulärer Immundefekt 3, 142, 150, 197), oder aber in keines der bisher definierten Krankheitsbilder zuverlässig eingeordnet werden können, jedoch in einigen Merkmalen mit dem Di-George-Syndrom übereinstimmen und in anderen erheblich abweichen (39, 46, 131, 153, 166). So ergab die Autopsie in einigen Fällen eine Thymushypo- bzw.

-aplasie (39, 131) oder es werden Fälle beschrieben mit typischen Ohranomalien, zellulärem Immundefekt und Nierenmißbildung (153) bzw. Gesichtsmißbildung, Herzmißbildung und zellulärem Immundefekt (166) bzw. Gesichtsmißbildung, Herzmißbildung und Hypoparathyreoidismus (46). Gegen die Diagnose eines Di-George-Defektes spricht bei diesen Patienten entweder der alleinige zelluläre Immundefekt, das späte Manifestwerden der Krankheit, das Auftreten mit bisher nicht bekannten Symptomen (z. B. Incontinentia pigmenti) und/oder die normale zelluläre Immunität. Aufgrund dieser Beobachtungen wird diskutiert, ob verschiedene Erkrankungen mit unterschiedlichem Manifestationszeitpunkt infolge primärer Thymusmißbildung existieren, oder ob in Einzelfällen eine frühe Thymusinvolution für den zellulären Immundefekt verantwortlich gemacht werden kann (197).

Bezüglich der Differentialdiagnosen einer neonatalen Tetanie, welche häufig die Erstmanifestation des Di-George-Syndroms ist, seien hier die Beobachtungen an 5 Patienten erwähnt (79, 162). Bei einem Patienten wurde zusätzlich ein zellulärer Immundefekt und bei 4 Neugeborenen assoziierte Herzmißbildungen berichtet. Letztere wiesen aber eine normale Immunfunktion auf. Bei allen Patienten normalisierte sich die Parathyreoideafunktion im Laufe von Wochen, sodaß die Autoren eine verzögerte Parathyreoideareifung diskutieren. Bei dem erstgenannten Patienten besserten sich gleichzeitig auch die Immunfunktionen, woraus auf eine Suppression der T-Zellfunktion durch die Hypokalzämie geschlossen wird, wie es in Versuchen mit Ratten gezeigt werden konnte (185). Einen Zusammenhang zwischen niedrigen Kalziumwerten und verminderter T-Zellfunktion beobachteten auch andere Autoren (62, 79).

Die Verbindung von Chromosomenaberrationen mit Immundefekten muß bei der Diagnose eines Di-George-Syndroms in Betracht gezogen werden, nicht zuletzt werden der beschriebenen Fälle mit Monosomie 22. Bisher wurden bei Patienten

mit Trisomie 18 und partieller Trisomie 8q Gemeinsamkeiten mit dem Di-George-Syndrom beobachtet (152, 215, 229, 243).

Weiterhin muß die Abgrenzung gegen ein Zerebrohepatorenales (Zellweger)-Syndrom erfolgen. Es werden 2 Fälle beschrieben, bei denen sowohl die Diagnose eines Di-George-Syndroms, als auch die eines Zellweger-Syndroms gestellt wurde (53, 122). Die Ätiologie beider Syndrome scheint jedoch völlig verschieden. Für das Zellweger-Syndrom scheint ein metabolischer Defekt (fehlende Peroxisomen, Katalase-Defekt, gestörte Oxidation der Mitochondrien) verantwortlich zu sein, der eine weitgefächerte Organbeteiligung bewirkt. Der Erbgang ist autosomal rezessiv (122, 184).

Beobachtungen an Patienten mit APECS (= "autoimmune polyendocrinopathy-candidosissyndrome") haben gezeigt, daß auch diese Erkrankung das klinische Bild eines Di-George-Syndroms nachahmen kann (13, 172, 218).

Die gemeinsamen Manifestationsformen von Di-George-Syndrom und Alkoholembryopathie sind schon im Kapitel XI/4 beschrieben.

Tabelle XXX zeigt eine Zusammenstellung der Manifestationshäufigkeiten von Trisomie 18, Zellweger-Syndrom und APECS zur Differentialdiagnose beim Di-George-Syndrom.

Die mit dem Di-George-Syndrom vergesellschafteten fazialen Mißbildungen lassen für sich allein genommen eine große Zahl von Krankheitsbildern differentialdiagnostisch zu, die ihren Ursprung allesamt in einer rhombenzephalischen Fehlregulation zu haben scheinen (Abbildung 13).

Tabelle XXX: Gegenüberstellung der Häufigkeit von Mißbildungen beim Di-George-Syndrom, Trisomie 18, Zellweger-Syndrom und APECS ("autoimmune polyendocrinopathy-candidosis")

	Di-George-Syndrom	Trisomie 18	Zellweger-Syndrom	APECS
Dysmorphie	häufig	häufig	variabel	variabel
Herz- und Gefäßmißbildung	häufig	häufig	variabel	nein
Thymusmißbildung	immer	selten	selten	1 x berichtet
Parathyreoideamißbildung	häufig	selten	selten	häufig
Gehirnmißbildung	selten	selten	häufig	nein
Nierenmißbildung	selten	variabel	variabel	nein
Infektionen	häufig	häufig	häufig	häufig
Manifestation	früh	früh	früh	(Candida) Jugendalter

Ann.: häufig = in mehr als 50 % der Fälle
variabel = 10 bis 50 % der Fälle
selten = weniger als 10 % der Fälle

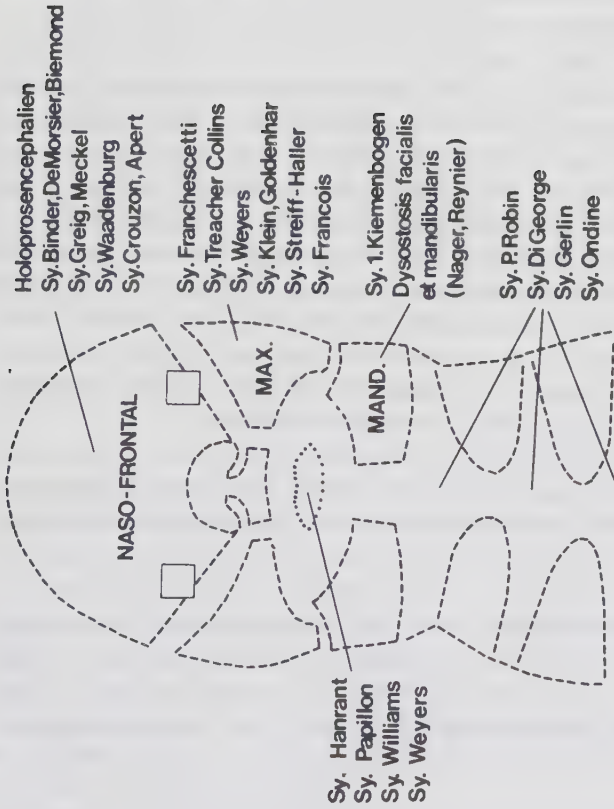


Abbildung 13: Differentialdiagnostische Krankheitsbilder der fazialen Dysmorphiezeichen des Di-George-Syndroms als Folgen rhombencephalischer Fehlregulationen (nach CONLY et al. (55));
SY = Syndrom

XIII. ZUSAMMENFASSUNG

Aus der Literatur lassen sich 231 Patienten mit diagnostiziertem Di-George-Syndrom entnehmen. Davon werden 153 ausführlicher beschriebene Fälle ausgewertet hinsichtlich Erstsymptomatik, Lebenserwartung, Begleitmißbildungen, klinischem Krankheitsverlauf, Immunfunktionen und autopsischer Befunde.

Die 4 Kardinalsymptome des Di-George-Syndroms sind Thymushypo- bzw. -aplasie (100 % von 112 Fällen), Parathyreoidea-hypo- bzw. -aplasie (96 % von 96 Fällen), Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße (86 % von 153 Fällen) und Gesichtsmißbildungen (83 % von 77 Fällen). Daneben wird ein weitgefächertes Spektrum von Begleitmißbildungen beobachtet, wobei Mißbildungen des Urogenitaltraktes (18 % von 153 Fällen), der Milz (11 % von 153 Fällen), der Lungen (11 % von 153 Fällen), des Magen-Darm-Traktes (10 % von 153 Fällen), des Gehirns (7 % von 153 Fällen) und der Thyreoidea (6 % von 153 Fällen) häufiger auftreten.

Schwangerschaft und Geburt verlaufen in der Regel normal. Das Verhältnis von männlichen und weiblichen Patienten beträgt 1,2 : 1.

Der Erkrankungsbeginn liegt bei 83 % der Kinder im ersten Lebensmonat. Erstmanifestationen werden überwiegend als kardiale Ursachen (35 %) oder als Krampfanfälle (29 %) beschrieben. Infektionen sind hier von untergeordneter Bedeutung (2 %).

Die Lebenserwartung der Kinder ist gering. 93 % sterben im ersten Lebensjahr. Die Überlebenschancen in der Neonatalperiode hängen überwiegend vom Schweregrad der Herz- und Gefäßmißbildung ab, während mit zunehmendem Alter tödlich verlaufende Infektionen zunehmen.

Bezüglich der Art der Herz- und Gefäßmißbildung lassen sich im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung signifikant häufiger ein rechter Aortenbogen, ein IAA, eine abnorme Arteria subclavia, ein VSD und ein Truncus arteriosus communis finden.

Angaben über die Immunktionen liegen bei 81 Patienten vor. Davon lagen die Ergebnisse von 5 Kindern zum Zeitpunkt der Untersuchung im Normbereich. Die Befunde bei den Kindern mit defekter Immunktion zeigen eine sehr große Variationsbreite. Für die Mehrzahl der Patienten lassen sich jedoch einige Hauptkriterien für die zellulären Immunktionen aufstellen: die absoluten Lymphozytenzahlen liegen bei 71 % im Normbereich; der Gehalt an T-Lymphozyten ist in 96 % vermindert und die Bestimmung von T-Zellsubpopulationen mit Hilfe monoklonaler Antiseren ergibt in fast allen Fällen einen zumindest relativ zur Zahl der reifen Lymphozyten erhöhten Prozentsatz an unreifen Thymozyten; die in-vivo-Funktionsteste mit mitogenen oder antigengen Stimulanzien bzw. allogenen Hauttransplantaten fallen überwiegend negativ aus; dasselbe gilt auch für die zellulären in-vitro-Funktionstests, wobei hier jedoch auch öfters normale Ergebnisse beobachtet werden; histologische Untersuchungen von Milz bzw. Lymphknoten ergeben in 80 % bzw. 95 % eine Verarmung an Lymphozyten in den thymusabhängigen Arealen. Die Lymphknotenbefunde können intrapersonell stark variieren.

Die Ergebnisse der angeführten immunologischen Testverfahren lassen jedoch keine sichere Unterscheidung zwischen Thymushypo- und -aplasie zu.

Für die humorale Immunktion zeigt sich, daß die Zahl der B-Lymphozyten in 49 % erhöht ist; die Immunglobuline IgG, IgM, IgA liegen bei ungefähr drei Viertel der Patienten im Normbereich; die Befähigung zur Antikörperbildung ist bei zwei Drittel normal.

Neuere Untersuchungsparameter wie die Bestimmung von Lymphokinen, Thymushormonen, 5'Nucleosidase-Aktivitäten und "Natural-Killer"-Zell-Aktivitäten werden vereinzelt berichtet, ergeben jedoch noch keinen konstanten oder charakteristischen Einheitsbefund.

Therapieversuche wurden sowohl mit Thymushormonen (16 Fälle), als auch mit Thymustransplantationen (16 Fälle) unternommen. Langzeitergebnisse in größerem Umfang stehen noch aus. Es scheint sich jedoch abzuzeichnen, daß mit der Transplantation von fetalem Thymusgewebe umfassendere und längerfristige Resultate zu erzielen sind. Das Auftreten der gefürchteten GVHR infolge Thymustransplantation ist bisher nicht beobachtet worden, wohl aber nach Transfusion von unbestrahltem Blut.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen keinen eindeutigen Schluß auf die Ätiologie und Pathogenese des Di-George-Syndroms zu. Diesbezüglich von Interesse sind jedoch die Fälle mit familiärer Häufung, mit Monosomie 22 und mit mütterlichem Alkoholabusus. Als gesichert darf jedoch gelten, daß die Kardinalsymptome des Di-George-Syndroms auf Mißbildungen von Organen, deren Entwicklung in der vierten bis siebten Embryonalwoche in enger topographischer Nachbarschaft liegt, zurückgeführt werden können, sei nun die Ursache ein lokaler Insult oder eine rhombenzephalische Neurocristopathie.

ADDENDUM

Nach Fertigstellung dieses Manuskriptes ist in den USA ein weiteres Mal das Auftreten von familiär gehäuftem Di-George-Syndrom an zwei Brüdern beobachtet worden (247). Seitens der Eltern bestand keine Vorbelastung; eine ältere Schwester war gesund. Chromosomenanalysen wurden nicht durchgeführt. Der jüngere Bruder wies die klassische Trias von schwerer kongenitaler Herzerkrankung (Transposition der großen Gefäße), fazialer Dysmorphie und Hypoparathyreoidismus auf. Ein Immunstatus wurde nicht erhoben. Der Patient verstarb im Alter von zwei Monaten an kardialen Komplikationen. Bemerkenswert ist der Krankheitsverlauf beim älteren Bruder. Zwar wurde bei der Geburt eine Fallot'sche Tetralogie diagnostiziert, doch führte erst das Auftreten von tetanischen Krämpfen im Alter von 16 Jahren zur Diagnose. Trotz gestörter zellulärer Immunfunktion zeigte der Patient keine erhöhte Infektanfälligkeit. Er verstarb im Alter von 21 Jahren an Herzversagen.

Desweiteren wurde von GOLDSOBEL et al. (249) erstmals und erfolgreich bei einem Mädchen mit Di-George-Syndrom, mit 16 % E-Rosettenlymphozyten im peripheren Blut und 1 % pan-T-Lymphozyten, eine Knochenmarktransplantation mit Spendermark vom Bruder durchgeführt, der HLA-A, B und C identisch, aber HLA-DR unterschiedlich war. Eine Konditionierung der Empfängerin war nicht erfolgt. Eine GVHR trat nicht auf. Der Transplantationserfolg zeigte sich am Chimärismus, an einer nachweisbaren T-Zellfunktion in vitro und normaler B-Zellfunktion in vivo.

XIV. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adkins, W. Y., R. Gussen: Temporal bone findings in the third and fourth pharyngeal pouch (DiGeorge) syndrome. Arch. Otolaryngol. 100, 206 - 208 (1974)
2. Aigner, G.: Dissertation (in Vorbereitung). Med. Fakultät München
3. Aiuti, F., L. Buscino, R. A. Gatti: Reconstitution of T-cell disorders following thymus transplantation. Birth Defects, Orig. Art. Ser. XI/1, 370 - 376 (1975)
4. Aiuti, F., P. Ammirati, M. Fiorilli, F. D'Amelo, F. Franchi, M. Calvani, L. Buscino: Immunologic and clinical investigation on a bovine thymic extract. Therapeutic applications in primary immunodeficiencies. Pediatr. Res. 13, 797 - 802 (1979)
5. Aiuti, F., L. Buscino: Classification and therapy of T-lymphocyte defects. In: The Immune System: Functions and therapy of dysfunction (G. Doria, A. Eshkol, eds.). pp. 139 - 157, Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney, San Francisco (1980)
6. Aiuti, F., L. Buscino, P. Rossi, J. Quinti: Response to thymopoietin pentapeptide in a patient with DiGeorge syndrome. Lancet I, 91 (1980)
7. Aiuti, F., M. Fiorilli, J. Quinti, R. Seminara, L. Buscino, E. Galli, P. Rossi, G. Goldstein: Thymopoietin pentapeptide treatment of primary immunodeficiencies. Lancet I, 551 - 555 (1983)
8. Alvarez Suárez, J., A. Pe Na Carrión, A. Ruiz Villaspeso, R. Barrio Castellano, G. Fontán, R. Garcia, J. A. Ojeda: S'indrome de DiGeorge incompleto (Incomplete Di-George syndrome). An. Esp. Pediatr. 9, 453 - 459 (1976)
9. Ammann, A. J., D. W. Wara, S. Salmon, H. Perkins: Thymus transplantation. Permanent reconstitution in a patient with sex-linked combined immunodeficiency. New. Engl. J. Med. 289, 5 - 11 (1973)
10. Ammann, A. J., R. Hong: Disorders of the T-cell system. In: Immunologic Disorders in Infants and Children (E. R. Stiehm, V. A. Fulginiti, eds.) pp. 286 - 292, W. D. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, (1980)
11. Ammann, A. J., D. W. Wara, M. J. Cowan, D. J. Barrett, R. Stiehm: The DiGeorge syndroms and the fetal alcohol syndrome. Am. J. Dis. Child. 136, 906 - 908 (1982)

12. Anonymous: Graft treatment of immunity deficiency.
Lancet I, 243 - 246 (1969)
13. Arulanantham, K., J. M. Dwyer, M. Genel: Evidence for defective immunoregulation in the syndrome of familial candidiasis endocrinopathy.
New Engl. J. Med. 300, 164 - 168 (1979)
14. Assamoto, H., M. Furuta: DiGeorge syndrome associated with glioma and two kinds of viral infection.
Correspondence 296, 1235 (1977)
15. August, C. S., F. S. Rosen, R. M. Filler, C. A. Jane-way, B. Markowski, H. E. M. Kay: Implantation of a foetal thymus restoring immunological competence in a patient with thymic aplasia (DiGeorge's syndrome).
Lancet II, 1210 - 1211 (1968)
16. August, C. S., R. H. Levey, A. J. Berkel, F. S. Rosen: Establishment of immunological competence in a child with congenital thymic aplasia by a graft of foetal thymus.
Lancet I, 1080 - 1083 (1970)
17. Bach, J. F.: Target cell of thymic hormone.
Lancet I, 1320 (1973)
18. Bamzai, A. K., R. P. Kretschmer, R. M. Rothberg, S. P. Gotoff: Thymosin-induced leucocyte histamine release reaction in an infant with DiGeorge syndrome.
Clin. Immunol. Immunopathol. 14, 70 - 76 (1979)
19. Barrett, D. J., D. W. Wara, A. J. Ammann, M. J. Cowan: Thymosin therapy in the DiGeorge syndrome.
J. Pediatr. 97, 66 - 71 (1980)
20. Barrett, D. J., A. J. Ammann, D. W. Wara, M. J. Cowan, T. J. Fisher, E. R. Stiehm: Clinical and immunological spectrum of the DiGeorge syndrome.
J. Clin. Lab. Immunol. 6, 1 - 6 (1981)
21. Beckwith, J. B., J. F. K. Mancer, L. Gorin, L. Tenckhoff: Aortic arch anomalies with thymic hypoplasia or agenesis.
Teratology 3, 198 (1970)
22. Bekkum van, D. W.: Use and abuse of hemopoietic cell grafts in immune deficiency diseases.
Transplant. Rev. 9, 3 - 53 (1972)
23. Belohradsky, B. H.: Thymushypoplasie. In: Pädiatrie in Praxis und Klinik (K. D. Bachmann, H. Ewerbeck, G. Joppich, E. Kleihauer, E. Rossi, G. R. Stalder, eds.)
pp. 1153 - 1155, Band 2, Fischer Verlag, Stuttgart, New York, Thieme Verlag Stuttgart (1980)

24. Belohradsky, B. H., C. Griscelli, H. H. Fudenberg, W. Marget: Das Wiskott-Aldrich-Syndrom. In: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde (P. Frick, G. A. von Harnack, G. A. Martini, A. Prader, H. P. Wolf, eds.) pp 85 - 184 Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1978)

25. Bernard, R., F. Ebbaze, J.-N. Fieschi, M. el Youssef, P. Attal: Le syndrome de DiGeorge. *Pédiatrie* 35, 611 - 617 (1980)

26. Berry, C. L., E. N. Thompson: Clinico-pathological study of thymic dysplasia. *Arch. Dis. Child.* 43, 579 - 584 (1968)

27. Berry, C. L.: Histopathological findings in the combined immunity-deficiency syndrome. *J. Clin. Pathol.* 23, 193 - 202 (1970)

28. Biggar, D. W., R. A. Good, B. H. Park: Immunologic reconstitution of a patient with combined immunodeficiency disease. *J. Pediatr.* 81, 301 - 306 (1972)

29. Biggar, W. D., B. H. Park, R. A. Good: Immunologic reconstitution. *Ann. Rev. Med.* 24, 135 - 144 (1973)

30. Biggar, W. D., B. H. Park, O. Stutman, K. Gajl-Peczalska, R. A. Good: Fetal thymus transplantation: Experimental and clinical observations. *Birth Defects, Orig. Art. Ser. XI/I*, 361 - 366 (1975)

31. Black, F. O., S. S. Spanier, R. J. Kohut: Aural abnormalities in partial DiGeorge syndrome. *Arch. Otolaryngol.* 101, 129 - 134 (1975)

32. Blaese, R. M., R. Weiden, P. P. Oppenheim, T. A. Waldmann: Phytohemagglutinin as a skin test for the evaluation of cellular immune competence in man. *J. Lab. Clin. Med.* 81, 538 - 548 (1973)

33. Böttiger, E., W. Wernstedt: Beiträge zur Kenntnis der spasmophilen Diathese. *Acta Paediatr. Scand.* 6, 373 - 382 (1927)

34. Borzy, M. S., H. Schulte-Wissermann, E. Gilbert, S. D. Horowitz, J. Pellett, R. Hong: Thymic morphology in immunodeficiency diseases: Results of thymic biopsies. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 12, 31 - 51 (1979)

35. Boyd, W. P., B. A. Bachmann: Gastrointestinal infections in the compromised host. *Med. Clin. North Am.* 66, 743 - 753 (1982)

36. Buckley, R. H.: Immunoreconstitution.
Pediatr. Clin. North Am. 24, 313 - 328 (1977)
37. Buckley, R. H., W. G. Becker: Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis.
Immunol. Rev. 41, 288 - 314 (1978)
38. Burgio, G. R., A. G. Ugazio: Immunodeficiency and syndromes: A nosographic approach.
Eur. J. Pediatr. 138, 288 - 292 (1982)
39. Buscino, L., E. Rezza, G. Grunchi, F. Aiuti: Thymus transplantation.
Clin. Exp. Immunol. 21, 32 - 38 (1975)
40. Calvani, M., F. Aiuti, M. Marconi, F. Franchi, D. Talomo: Displasia timica con linfociti T circolanti ma non responsioi a mitogeni. Malattia mortale des trapianto contro l'ospite post-trafusionale. (Thymus dysplasia wth circulating T-lymphocytes but not responsive to mitogens. Posttransfusional fatal graft-versus-host disease).
Minerva Pediatr. 31, 1555 - 1564 (1979)
41. Cameron, A. H.: Malformations of the thymus and cardiovascular system.
Arch. Dis. Child. 40, 334 (1965)
42. Candy, D. C. A., A. R. Hayward, D. T. Hughes, L. Layward, J. F. Soothill: Four families with immunodeficiency and chromosome abnormalities.
Arch. Dis. Child. 54, 518 - 523 (1979)
43. Carey, J. C.: Spectrum of DiGeorge "syndrome".
J. Pediatr. 96, 955 - 956 (1980)
44. Cavdar, A. O.: DiGeorge's syndrome and fetal alcohol syndrome.
Am. J. Dis. Child. 137, 806 - 807 (1983)
45. Celoria, G. C., R. B. Patton: Congenital absence of the aortic arch.
Am. Heart J. 58, 407 - 413 (1959)
46. Chandra, R. K., S. Joglekar, Z. Antonio: Deficiency of humoral immunity and hypoparathyreoidism associated with the Hallerman-Streiff syndrome.
J. Pediatr. 93, 892 - 893 (1978)
47. Chapelle de la, A., R. Herva, M. Koivista, P. Aula: A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome.
Hum. Genet. 57, 253 - 256 (1981)
48. Chen, T. K., C. C. Clawson, E. J. Yunis, J. H. Kersey: Thymic aplasia with possible graft versus host disease.
J. Pediatr. 86, 904 - 907 (1975)

49. Cleveland, W. W., B. J. Fogel, W. T. Brown, H. E. M. Kay: Foetal thymic transplant in a case of DiGeorge's syndrome.
Lancet II, 1211 - 1214 (1968)
50. Cleveland, W. W., P. R. Glade: The first thymic transplant. A progress report.
Pediatr. Res. 10, 384 (1976)
51. Cleveland, W. W.: Immunologic reconstitution in the DiGeorge syndrome by foetal thymic transplant.
Birth Defects, Orig. Art. Ser. XI/1, 352 - 356 (1975)
52. Collins-Nakai, R. L., M. Dick, L. Buckley-Parisi, D. C. Fyler, A. R. Castaneda: Interrupted aortic arch in infancy.
J. Pediatr. 88, 959 - 962 (1976)
53. Conley, M. E., J. B. Beckwith, J. F. K. Mancer, L. Tenckhoff: The spectrum of the DiGeorge syndrome.
J. Pediatr. 94, 883 - 890 (1979)
54. Conley, M. E., M. A. Lilie: Neonate with dysmorphic facies and heart defects.
Hosp. Pract. 16, 100 - 104 (1981)
55. Couly, G., A. Lagrue, C. Griscelli: Le syndrome de DiGeorge, neurocristopathie rhombencéphalique exemplaire.
Rev. Stomatol. Chir. maxillofac. 84, 103 - 108 (1983)
56. Cooper, M. D., R. D. A. Peterson, R. A. Good: A new concept of cellular immunity.
J. Pediatr. 69, 907 - 908 (1965)
57. Cooper, M. D., A. R. Lawton: Circulating B-cells in patients with immunodeficiency.
Am. J. Pathol. 69, 513 - 528 (1972)
58. Cooper, M. D.: Defective thymus development. A cause of combined immunodeficiency.
New. Engl. J. Med. 293, 450 - 451 (1975)
59. Cooper, M. D., R. H. Buckley: Developmental immunology and the immunodeficiency diseases.
JAMA 248, 2658 - 2669 (1982)
60. Cruz Garcia Rodriguez, M., R. Garcia Bouthelier, G. Fontan Casanego, F. Lorente Toledano, J. A. Diez Pardo: Implante de timo en un caso de s'indrome de DiGeorge.
An. Esp. Pediatr. 11, 771 - 776 (1978)
61. Culliton, B. J.: Restoring immunity: Marrow und thymus transplants may do it.
Science 180, 168 - 170 (1973)

62. Davies, E. G., R. J. Levinsky: Treatment of cell-mediated immunodeficiency with calf thymic hormone (T.P.I.).
Pediatr. Res. 16, 573 - 578 (1982)
63. Davies, E. G., R. J. Levinsky, M. Butler, R. M. Thomas, D. C. Lynch: Lymphocyte subpopulations in primary immunodeficiency disorders.
Arch. Dis. Child. 58, 346 - 351 (1983)
64. Davis, S.: Hypothesis: Differentiation of the human lymphoid system based on cell surface markers.
Blood 45, 871 - 880 (1975)
65. Dempster, W. J.: Transplanting the thymus.
Lancet I, 468 (1969)
66. Dempster, W. J.: Treatment of congenital thymus aplasia by grafting of fetal thymus.
Lancet I, 1294 (1970)
67. Denmann, A. M.: Immunodeficiency and general medicine.
Br. Med. J. 281, 1376 - 1378 (1980)
68. Diezel, W., N. Sönnichsen, K. Forner: Thymushormone: Nomenklatur, biologische Wirkung, therapeutische Anwendung.
Dt. Gesundh.-wesen 52, 2193 - 2195 (1982)
69. DiGeorge, A. M., H. W. Lischner, C. Dacou, J. B. Arey: Absence of the thymus.
Lancet I, 1387 (1967)
70. DiGeorge, A. M.: Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: Concurrence with congenital hypoparathyroidism.
Birth Defects, Orig. Art. Ser. 4, 116 - 123 (1968)
71. Dische, M. R.: Lymphoid tissue and associated congenital malformations in thymic agenesis.
Arch. Pathol. 86, 312 - 316 (1968)
72. Dodson, W. E., D. Alexander, M. Al-Aish, F. Druz de la: The DiGeorge syndrome.
Lancet I, 574 - 575 (1969)
73. Ersoy, F., Ö. Sanal, O. Yegin, A. J. Berkel, M. Caglar: Thymic humoral factor (THF). Therapy in a patient with DiGeorge syndrome.
Turk. J. Pediatr. 23, 115 - 120 (1981)
74. Farber, S., G. F. Vawter: Clinical pathological conference.
J. Pediatr. 56, 690 - 697 (1960)

75. Fasth, A: Primary immunodeficiency disorders in Sweden: Cases among children, 1974 - 1979.
J. Clin. Immunol. 2, 86 - 92 (1982)

76. Finley, J. P., G. F. Collins, J. P. de Chadarevian, R. L. Williams: DiGeorge syndrome presenting as severe congenital heart disease in the newborn.
Can. Med. Assoc. J. 116, 635 - 640 (1977)

77. Flashburgh, M. H., B. S. Dunbar, G. August, D. Watson: Anesthesia for surgery in an infant with DiGeorge syndrome. Anesthesiology 58, 479 - 480 (1983)

78. Forsythe, R.: Thymic aplasia in siblings.
Pediatr. Res. 15, 561 (1981)

79. Fossard, C., M. J. Tarlow, R. A. Thompson: Transient hypocalcaemia and T-cell deficiency in an infant.
Br. Med. J. 1, 951 (1977)

80. Freedom, D. M., F. S. Rosen, A. S. Nadas: Congenital cardiovascular disease and anomalies of the third and fourth pharyngeal pouch.
Circulation 46, 165 - 172 (1972)

81. Fudenberg, H., R. A. Good, H. C. Goodman, W. Hitzig, H. G. Kunkel, J. M. Roitt, F. S. Rosen, D. S. Rowe, M. Seligman, J. R. Soothill: Primary immunodeficiencies. Report of a world health organization committee.
Pediatrics 47, 927 - 946 (1971)

82. Gajl-Peczalska, K. H., W. D. Biggar, B. H. Park, R. A. Good: B-lymphocytes in DiGeorge syndrome.
Lancet I, 1344 - 1345 (1972)

83. Gajl-peczalska, K. J., S. Duk Lim, R. A. Good: B-lymphocytes in primary and secondary deficiencies in humoral immunity.
Birth Defects, Orig. Art. Ser. XI/1, 33 - 35 (1975)

84. Gatti, R. A., R. A. Good: The immunological deficiency disease.
Med. Clin. North Am. 54, 281 - 307 (1970)

85. Gatti, R. A., R. A. Good: Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases.
Cancer 28, 89 - 98 (1971)

86. Gatti, R. A., J. J. Gershanik, A. H. Levkoff, W. Wertelecki, R. A. Good: Immunologic recovery. Spontaneous or induced?
J. Lab. Clin. Med. 78, 854 (1971)

87. Gatti, R. A., J. J. Gershanik, A. H. Levkoff, W. Wertelecki, R. A. Good: DiGeorge syndrome associated with combined immunodeficiency.
J. Pediatr. 81, 920 - 926 (1972)

88. Gatti, R. A., J. J. Gershanik, A. H. Levkoff, W. Wertelecki, R. A. Good: Combined system immunodeficiency with DiGeorge syndrome and dissociation of PHA/MLC responses. *Adv. Exp. Med. Biol.* 29, 327 - 337 (1973)
89. Gelfand, E. W., W. D. Biggar, R. P. Orange: Immune deficiency. *Pediatr Clin. North Am.* 21, 745 - 776 (1974)
90. Gerber, P. S., H. G. Herrold: 5'-nucleosidase activity in subjects with abnormal lymphocyte function. *J. Clin. Immunol.* 3, 222 - 227 (1983)
91. Githens, J. H., V. A. Fulginiti, V. Suvatte, G. Schroter, W. E. Hathaway, D. S. Pearlman, H. E. M. Kay, P. I. Terasaki, G. J. Hill, G. H. Kempe, S. T. Cox: Grafting of fetal thymus and hematopoietic tissue in infants with immune deficiency syndromes. *Transplantation* 15, 427 - 434 (1973)
92. Githens, J. H.: Immunologic reconstitution with fetal tissue. *New Engl. J. Med.* 294, 1116 - 1117 (1976)
93. Gluckmann, P. D.: Autoimmune thyroiditis in a case of 18 p-syndrome. *Aust. Paediatr. J.* 13, 122 - 124 (1977)
94. Gmelig-Meyling, F., J. Dollekamp, B. J. M. Zegers, R. E. Ballieux, J. W. Stoop: Lymphocyte subpopulations in patients with various immunodeficiencies. *Acta Paediatr. Scand.* 69, 193 - 199 (1980)
95. Goldstein, G.: The thymus, thymosin and anti-thymosin. *Vox Sang.* 19, 97 - 104 (1970)
96. Goldstein, A. L., A. White: The thymus gland: Experimental and clinical studies of its role in the development and expression of immune functions. *Adv. metabol. disord.* 5, 149 - 182 (1971)
97. Good, R. A., R. A. Gatti, H. J. Meuwissen, O. Stutman: Treatment and analysis of the DiGeorge syndrome. *Lancet* I, 946 - 947 (1969)
98. Good, R. A., H. H. Wortis: Immune deficiency disease: Thymic aplasia. In: *Prog. Immunol.* (B. Amos, ed.), workshop 26, 1, 1271 - 1277 (1971)
99. Good, R. A., F. H. Bach: Bone marrow and thymus transplants: Cellular engineering to correct primary immunodeficiency. In: *Clinical Immunobiology* (F. H. Bach, R. A. Good, eds.). pp 63 - 114, Academic Press New York, London (1974)

100. Good, R. A.: Immunologic reconstitution: Achievements and potentials.
Hosp. Pract. 17, 115 - 130 (1982)

101. Gosseye, S., M. C. Golaire, G. Verellen, M. van Lierde, D. Claus: Association of bilateral renal agenesis and DiGeorge syndrome in an infant of a diabetic mother.
Hevl. Paediatr. Acta 37, 471 - 474 (1982)

102. Gotoff, S. P.: Lymphocytes in congenital immunological deficiency diseases.
Clin. Exp. Immunol. 3, 843 - 856 (1968)

103. Grieco, M. H.: Infections in the abnormal host.
Yorke Medical Books pp. 147 - 149, New York (1980)

104. Griscelli, C., N. Diebold: Le syndrome de DiGeorge. A propos de 4 nouvelles observations.
Arch. Franc. Pédiatr. 4, 171 - 186 (1976)

105. Griscelli, C.: Les déficits immunitaires lymphocytaires primitifs. In: Immunologie (J. F. Bach ed.) p. 734, Flammarion Médecine Sciences, Paris (1976)

106. Harington, H.: Absence of the thymus gland (letter to the editor).
London Med. Gaz. 3, 314 (1828 - 1829)

107. Hart, M. N., D. C. Schwartz: Thymic agenesis.
Arch. Pathol. 88, 437 - 440 (1969)

108. Harten van der, J. J., J. Huber: Histopathology of lymphoid tissue in 15 cases of DiGeorge syndrome.
Arch. Dis. Child. 53, 437 (1978)

109. Harvey, J. C., W. T. Dungan, M. J. Elders, E. R. Hughes: Third and fourth pharyngeal pouch syndrome, associated vascular anomalies and hypocalcemic seizures.
Clin. Pediatr. 9, 496 - 499 (1970)

110. Hayakawa, H., T. Iwata, J. Gata, N. Kobayashi: Primary immunodeficiency syndrome in Japan. I. Overview of a nationwide study on primary immunodeficiency syndromes.
J. Clin. Immunol. 1, 31 - 39 (1981)

111. Hayakawa, H.: The immunodeficiency syndrome,
Asian Med. J. 25, 278 - 285 (1982)

112. Hayakawa, H., K. Naburn: Severe combined immunodeficiency in Japan.
J. Jap. Pediatr. Assoc. 86, 244 - 256 (1982)

113. Hayakawa, H.: Primary immunodeficiency syndromes and infections.
Jap. J. Pediatr. Dermatol. 1, 22 - 31 (1982)

114. Hitzig, W. H., P. J. Grob: Therapeutic uses of transfer factor.
Prog. Clin. Immunol. 2, 69 - 99 (1974)
115. Hitzig, W. H.: Immunoglobulin deficiencies. In: Pathology of immunoglobulins: Diagnostic and clinical aspects. (E. Ritts, ed.) pp. 111 - 160, New York (1982)
116. Hong, R., R. Gatti, J. C. Rathburn, R. A. Good: Thymic hypoplasia and thyroid dysfunction.
New Engl. J. Med. 282, 470 - 474 (1970)
117. Hong, R.: Thymic transplants a look in the future.
Birth Defects, Orig. Art. Ser. XI/1, 357 - 360 (1975)
118. Hong, R., S. Horowitz: Thymosin therapy creates a "Hassall"?
New Engl. J. Med. 292, 104 - 105 (1975)
119. Hong, R., J. W. Pellet: Transcervical thymic biopsy in children with immunodeficiency.
J. Pediatr. Surg. 13, 427 - 428 (1978)
120. Hong, R., H. Schulte-Wissermann, S. Horowitz: Thymic transplantation for relief of immunodeficiency diseases.
Surg. Clin. N. Am. 59, 299 - 312 (1979)
121. Hong, R.: Present and future status of thymus transplantation.
Ann. Clin. Res. 13, 350 - 357 (1981)
122. Hong, R., S. D. Horowitz, M. F. Borzy, E. F. Gilbert, S. Arya, N. McLeod, R. Petersen: The cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger: Similarity to and differentiation from the DiGeorge syndrome.
Thymus 3, 97 - 104 (1981)
123. Horowitz, S., V. W. Lorenzsonn, W. Olsen, R. Alrecht, R. Hong: Small intestinal disease in T cell deficiency.
J. Pediatr. 85, 457 - 462 (1974)
124. Huber, P., P. Cholnoky, H. E. Zoethout: Congenital absence of parathyroid glands and thymus.
Arch. Dis. Child. 42, 190 - 192 (1967)
125. Huff, D. S., H. W. Lischner: Congenital anomalies associated with the DiGeorge syndrome.
Am. J. Pathol. 71, 6 a (1973)
126. Incefy, G. S., M. Dardenne, S. Pahwa, E. Grimes, R. N. Pahwa, E. Smithwick, R. O'Reilly, R. A. Good: Thymic activity in severe combined immunodeficiency diseases.
Proc. Natl. Acad. Sci. 74: 1250 - 1253 (1977)

127. Iwata, T., G. D. Incefy, C. Cunningham-Rundles, E. Smithwick, N. Geller, R. O'Reilly, R. A. Good: Circulating thymic hormone activity in patients with primary and secondary immunodeficiency diseases. *Am. J. Med.* 71, 385 - 394 (1981)
128. Joffe, M. J., E. Sochett, J. M. Pettifer, A. R. Rabson: A case of DiGeorge syndrome. Treated with thymopoietin pentapeptide (TP-5) demonstrating an adherent suppressor cell of lymphocyte function. *J. Clin. Lab. Immunol.* 8, 69 - 73 (1982)
129. Johnson, S., R. Knight, D. W. Warmer: Immune deficiency in fetal alcohol syndrome. *Pediatr. Res.* 15, 908 (1981)
130. Jose, D. G., E. J. R. Rositter, N. A. Myers, M. G. Fitzgerald: Reconstitution of cellular immune function in a child with thymic aplasia by foetal thymus grafting. *Aust. N.Z.J. Med.* 4, 267 - 273 (1974)
131. Justus, J., W. Kotte: Thymusaplasie mit zellulärem Immundefekt. *Dtsch. Med. Wschr.* 99, 936 - 941 (1974)
132. Kay, H.E.M.: Lymphoid tissue replacement. *Br. J. Radiol.* 33, 585 - 587 (1960)
133. Kay, H.E.M.: The thymus in immune deficiency. *Proc. Roy. Soc. Med.* 61, 21 - 22 (1968)
134. Kay, H.E.M., J. M. Soothill: Transplanting the thymus. *Lancet* I, 571 (1969)
135. Kay, H.E.M.: Foetal thymus transplants in man. In: Ontogeny of acquired immunity. (H. Kay, B. Good, eds.), pp. 259 - 260 A Giba found. symposium. Elsevier. Excerpta Medica, North Holland, Amsterdam, London, New York (1972)
136. Kelley, R. J., E. H. Zackai, B. S. Emanuel, M. Kistmacher, F. Greenberg, H. H. Punnet: The association of the DiGeorge anomaly with partial monosomy of chromosome 22, *J. Pediatr.* 101, 197 - 200 (1982)
137. Kersey, J. H., B. D. Spector, R. A. Good: Primary immunodeficiencies and malignancy. *Birth Defects Orig. Art. Ser.* XI/1, 289 - 298 (1975)
138. Kersey, J. H., K. Gajl-Peczalska, M. E. Neshit: The lymphoid system: Abnormalities in immunodeficiency and malignancy. *J. Pediatr.* 84, 789 - 796 (1974)

139. Kie Czwerska-Mrozikiewicz, D., H. Alkiewicz, H. Chobot-Maciejewska: Współistnienie zespołu DiGeorge'a z drożdżycą i grzybicą. (DiGeorge syndrome associated with diabetes and candidiasis).
Wiad Lek. 32, 1079 - 1082 (1979)
140. Kikkawa, Y., K. Kamimura, I. Hamajiura, T. Sekiguchi, T. Kawai, M. Takeaka, T. Tada: Thymic alymphoplasia with hyper IgE-globulinemia.
Pediatrics 51, 690 - 696 (1973)
141. Kirkpatrick, J. A., A. M. DiGeorge: Congenital absence of the thymus.
Am. J. Roentgenol. 103, 32 - 37 (1968)
142. Kirkpatrick, C. H., S. A. Wells, J. F. Burdick, T. K. Smith: Effects of fetal thymus transplantation on defective cellular immunity.
Birth Defects, Orig. Art. Ser. XI/1 367 - 369 (1975)
143. Knapp, W.: Defekte der Lymphozyten Subpopulationen bei verschiedenen Erkrankungen.
Dtsch. Med. Wschr. 102, 838 - 842 (1972)
144. Koizumi, S., Y. Ueno, M. Miura, M. Yamagami, S. Horita, T. Miyawaki, N. Taniguchi: Hemopoietic changes in partial DiGeorge syndrome.
Acta Haematol. Jpn. 46, 216 - 220 (1983)
145. Kretschmer, R. R., B. Say, D. Brown, F. S. Rosen: Congenital aplasia of the thymus gland (DiGeorge syndrome).
New Engl. J. Med. 279, 1295 - 1301 (1968)
146. Krivokapic, B., R. Koviećni, B. Lurci, S. Brkc: Di George-ov sindrom u dječice od tri do godinu. (Di George syndrome in a 3 1/2 year old girl.).
Srp. Arh Celok Lek 108, 667 - 673 (1980)
147. Kung, P. C., G. Goldstein: Functional and developmental compartments of human T-lymphocytes.
Vox Sang. 39, 21 - 127 (1980)
148. Langman, J.: Medizinische Embryologie (5. Auflage)
Stuttgart, Thieme Verlag, S. 268 und S. 240 (1977)
149. Lasman, J. G., H. S. Joffe, W. Beck, C. Barnard: Successful total repair of interrupted aortic arch associated with ventricular septal defect and large patent ductus arteriosus.
Am. J. Cardiol. 33, 566 - 571 (1974)
150. Lauer, B. A., J. H. Githens, A. R. Hayward, P. D. Conrad, R. T. Yanagihara, D. G. Tubergen: Probable graft-vs-graft reaction in an infant after exchange transfusion and marrow transplantation.
Pediatrics 70, 43 - 46 (1982)

151. Lewis, M. R.: Persistence of the thymus in the cervical area.
J. Pediatr. 61, 887 - 893 (1962)

152. Lewis, A. J.: The pathology of 18 trisomy.
J. Pediatr. 65, 92 - 101 (1964)

153. Lindsay, J. R., R. Hinojosa: Ear anomalies associated with renal aplasia and immunodeficiency disease.
Ann. Otol. 87, 10 - 16 (1978)

154. Lischner, H. ., H. H. Punnett, A. M. DiGeorge: Lymphocytes in congenital absence of the thymus.
Nature 214, 580 - 582 (1967)

155. Lischner, H. W., A. M. DiGeorge: Role of the thymus in humoral immunity.
Lancet II, 1044 - 1049 (1969)

156. Lischner, H. W.: DiGeorge syndrome(s).
J. Pediatr. 81, 1042 - 1044 (1972)

157. Lischner, H. W., D. Huff: T-cell deficiency in Di George syndrome.
Birth Defects, Orig. Art. Ser. XI/1, 16 - 21 (1975)

158. Lobdell, D. H.: Congenital absence of the parathyroid glands.
Arch. Pathol. 67, 412 - 415 (1959)

159. Lobdell, D. H.: DiGeorge's syndrome.
Arch. Pathol. 87, 353 - 354 (1969)

160. Löser, H., M. Wiedom, J. R. Pfefferkorn: Diagnostik der Alkoholembryopathie - Bericht über 53 betroffene Kinder.
Diagnostik 15, 1029 - 1035 (1982)

161. Majewski, F.: Die Alkoholembryopathie: Fakten und Hypothesen. In: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde (P. Frick, G. A. von Harnack, G. A. Martini, A. Prader, H. P. Wolf, eds.) pp 1 - 55, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979)

162. Mallette, L. E., J. B. Cooper, J. L. Kirkland: Transient congenital hypoparathyroidism: Possible association with anomalies of the pulmonary valve.
J. Pediatr. 101, 928 - 931 (1982)

163. Mayrhofer, H., H. Bazin: Nature of the thymus dependency of mucosal mast cells.
Int. Arch. Allerg. Appl. Immunol. 64, 320 - 331 (1981)

164. McCarty, J. R., S. Smith Raimer, M. Jarratt: Toxic epidermal necrolysis from graft-vs-host disease.
Am. J. Dis. Child. 132, 282 - 284 (1978)

165. McKay, R., J. Stark, M. de Leval: Unusual vascular ring in an infant with pulmonary atresia and ventricular septal defect.
Br. Heart J. 48, 180 - 183 (1982)
166. Ment, L., J. Alper, R. L. Sirota, L. B. Holmes: Infant with abnormal pigmentation, malformations and immune deficiency.
Arch. Dermatol. 114, 1043 - 1044 (1978)
167. Miller, J. F. A. P.: The thymus and transplantation immunity.
Brit. Med. Bull. 21, 111 - 117 (1965)
168. Miller, J. F. A. P.: Thymus tissue as a therapeutic measure.
New. Engl. J. Med. 287, 818 - 819 (1972)
169. Miller, J. D., B. M. Bowker, D. E. C. Cole, H. J. Guyda: DiGeorge's syndrome in monozygotic twins.
Am. J. Dis. Child. 137, 438 - 440 (1983)
170. Moerman, P., P. Godders, J. Lauwerijus, L. G. van er Hauwaert: Cardiovascular malformations in DiGeorge syndrome.
Br. Heart J. 44, 452 - 459 (1980)
171. Mulholland, M. W., J. P. Delaney, J. E. Foker, A. S. Leonard, R. L. Simmons: Gastrointestinal complications of congenital immunodeficiency states.
Ann. Surg. 6, 673 - 680 (1983)
172. Myllarniemi, S., J. Perheentupa: Oral findings in the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis syndrome (APECs) and other forms of hypoparathyroidism.
Oral Surg. 45, 721 - 729 (1978).
173. Nakamura, K., N. Ishikawa, Y. Matsumoto, S. Kuwashima: Case of thymic hypoplasia (incomplete DiGeorge's syndrome)
Hokkaido J. Med. Sci. 49, 72 - 74 (1974)
174. Newcomb, R. W., K. Ishizaka: Skin reactions to anti-gamma-E-antibody in atopic, nonatopic, and immunologically deficient children and adults.
J. Allerg. 45, 292 - 300 (1969)
175. Nezelof, C.: Les aplasies thymiques et leurs role dans les syndromes immuno-deficitaires.
Rev. Prat. 20, 3829 - 3836 (1970)
176. Nezelof, C., P. Satge, J. Lavanol, G. le Sec: L'agenesie thymique et parathyroïdienne (syndrome de Di George).
Arch. Franc. Pédiatr. 32, 161 - 176 (1975)

177. Oster, G., K. H. Kilburn, F. P. Siegal: Chemically induced congenital thymic dysgenesis in the rat: A model of the DiGeorge syndrome.
Clin. Immunol. Immunopathol. 28, 128 - 143 (1983)
178. Pabst, H. F., E. R. Stiehm: Partial DiGeorge syndrome or branchial dysembryogenesis?
Am. J. Dis. Child. 130, 1376 - 1377 (1976)
179. Pabst, H. F., W. C. Wright, J. le Riche, E. R. Stiehm: Partial DiGeorge syndrome with substantial cell-mediated immunity.
Am. J. Dis. Child. 130, 316 - 319 (1976)
180. Pahwa, S., R. Pahwa, G. Incefy, E. Reece, E. Smithwick, R. O'Reilly, R. A. Good: Failure of immunologic reconstitution in a patient with DiGeorge syndrome after fetal thymus transplantation.
Clin. Immunol. Immunopathol. 14, 96 - 106 (1979)
181. Pahwa, R. N., R. A. Good: Specific treatment of cellular immune deficiency syndrome. In: Primary and secondary immunodeficiency disorders (R. K. Chandra, ed.), Churchill Livingstone pp. 95 - 108, Edinburgh, London, Melbourne, New York (1983)
182. Park, B. H.: Immunologic reconstitution in man: Present status.
South Med. J. 65, 615 - 621 (1975)
183. Pasternak, J., H. P. Mitre, C. Nasoitz, J. C. de Souza Dias, C. A. G. Pasqualucci, V. Amato Neto: Fatal generalized progressive vaccinia in an immune deficient child.
Rev. Inst. Med. trop. Sao Paulo 20, 359 - 363 (1978)
184. Patton, R. G., D. L. Christie, D. W. Smith, J. B. Beckwith: Cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger.
Am. J. Dis. Child. 124, 840 - 844 (1972)
185. Perris, A. D., L. A. Weiss, J. F. Withfield: Parathyroidectomy and the induction of thymic atrophy in normal adrenalectomized and orchidectomized rats.
J. Cel. Physiol. 76, 141 - 150 (1970)
186. Peter, H. H., C. Rieger, S. Gendvilis, G. Eckert, W. J. Pichler, W. Stangel: Spontaneous cell-mediated cytotoxicity (SCMC) in patients with myelodysplastic disorders and immunodeficiency syndrome. In: Current concepts in human immunology and cancer immunomodulation (B. Serron et al., eds.) pp 341 - 348, Biomedical Press, Elsevier, Amsterdam (1982)
187. Peter, H. H.: The origin of human NK cells. An ontogenetic model derived from studies in patients with immunodeficiencies.
Blut 46, 239 - 248 (1983)

188. Phan Dinh Tuy, F., M. A. Bach, A. Durandy, C. Griscelli: T-cell subsets analyzed by monoclonal antibodies in primary immunodeficiencies. In: Primary immunodeficiencies (M. Seligman, W. H. Hitzig, eds.) pp. 487 - 491 Elsevier, Amsterdam (1980)
189. Polmar, S. H., T. A. Waldmann, W. D. Terry: IgE in immunodeficiency.
Am. J. Pathol. 69, 499 (1972)
190. Preud'Homme, J. L., J.-P. Clauvel, M. Seligman: Immunoglobulin D-bearing lymphocytes in primary immunodeficiencies.
J. Immunol. 114, 481 - 485 (1975)
191. Prieur, A.-M., C. Griscelli, F. Daguillard: Lymphotoxin (LT) production by lymphocytes from children with primary immunodeficiency disease.
Clin. Immunol. Immunopathol. 10, 468 - 476 (1978)
192. Pudifin, D. J., J. Cox: Lymphocyte subpopulations after thymectomy.
Lancet I, 1299 (1976)
193. Raatikka, M., J. Rapola, L. Tuuteri, I. Louhimo, E. Savilakti: Familial third and fourth pharyngeal pouch syndrome with truncus arteriosus: DiGeorge syndrome.
Pediatrics 67, 173 - 175 (1981)
194. Rachelsky, G. S., P. R. McConnachie, A. J. Ammann, P. I. Terasaki, E. R. Stiehm: Antibody-dependent lymphocyte killer function in human immunodeficiency diseases.
Clin. exp. Immunol. 19, 1 - 9 (1975)
195. Reinherz, E. L., S. F. Schlossmann: The differentiation and function of human T-lymphocytes.
Cell 19, 821 - 827 (1980)
196. Reinherz, E. L., M. D. Cooper, S. F. Schlossmann: Abnormalities of T-cell maturation and regulation in human beings with immunodeficiency disorders.
J. Clin. Invest. 68, 699 - 704 (1981)
197. Rezza, E., F. Aiuti, L. Buscino, M. A. Castello: Familial lymphopenia with T lymphocyte defect.
J. Pediatr. 84, 178 - 182 (1974)
198. Robinson, H. B.: DiGeorge's or the III - IV pharyngeal pouch syndrome: Pathology and a theory of pathogenesis. In: Perspectives in Pediatric Pathology (H. S. Rosenberg, R. P. Bolande, eds.) pp. 173 - 206, Vol 2, Year Book Medical Publ., Chicago (1975)
199. Rocklin, R. E., F. S. Rosen, J. R. David: In vitro lymphocyte response of patients with immunologic deficiency diseases.
New Engl. J. Med. 282, 1340 - 1343 (1970)

200. Roder, J. C., H. F. Pross: The biology of the human natural killer-cell.
J. Clin. Immunol. 2, 249 - 261 (1982)

201. Rössle, R.: Über gleichzeitige Mißbildungen der bronchiogenen Organe und über angeborenen Mangel der Epithelkörperchen.
Virch. Arch. 283, 41 - 57 (1932)

202. Rössle, R.: Über den angeborenen Mangel der Epithelkörperchen.
Schweiz. Med. Wschr. 29, 848 - 849 (1938)

203. Rose, J. S., D. L. Levin, S. Goldstein, W. Laster: Congenital absence of the pulmonary valve associated with congenital aplasia of the thymus (DiGeorge's syndrome).
Am. J. Roentgenol. 122, 97 - 102 (1974)

204. Rosen, F. S., F. Aiuti, W. H. Hitzig, T. A. Waldmann: Meeting Report. Primary immunodeficiency diseases.
Clin. Immunol. Immunopathol. 28, 450 - 475 (1983)

205. Rosenthal, J. M., M. Bocian, E. Krmpotic: Multiple anomalies including thymic aplasia associated with monosomy 22.
Pediatr. Res. 6, 358 (1972)

206. Schulte-Wissermann, H.: Untersuchungen zur Thymusfunktion.
Kinderarzt 2, 169 - 174 (1979)

207. Schölmerich, P.: Erworbene Herzklappenfehler und angeborene Herz- und Gefäßmißbildungen. In: Lehrbuch der Inneren Medizin (R. Gross, P. Schölmerich, eds.) p. 384, Schattauer Verlag, 6. Auflage, Stuttgart, New York (1982)

208. Seki, H., T. Yokoi, M. Kubo, N. Moniya, T. Miyawaki, T. Nagaoki, M. Miura, N. Taniguchi: Induction of E-rosette-promoting factor in human plasma by levamisole: An assessment in a patient with partial DiGeorge syndrome.
Scand. J. Immunol. 15, 141 - 148 (1982)

209. Sell, S.: Immunological deficiency disease.
Arch. Pathol. 86, 95 - 107 (1968)

210. Shearer, W. T., H. J. Wedner, D. B. Strominger, J. Kissane, R. Hong: Successful transplantation of the thymus in Nezelof's syndrome.
Pediatrics 61, 619 - 624 (1978)

211. Shepard, M. L., K. Linman, A. Cavazos: Familial thymic aplasia with intrauterine growth retardation and fetal death: A new syndrome or a variant of DiGeorge syndrome, Birth Defects, Orig. Art. Ser. XII/6, 123 - 125 (1976)

212. Sieber, O. F., B. G. Durie, B. G. Hattler, S. E. Salmon, V. A. Fulginiti: Spontaneous evolution of immune competence in DiGeorge syndrome.
Pediatr. Res. 8, 418 (1974)
213. Siegal, F. P., M. Siegal, R. A. Good: Role of helper, suppressor and B-cell defects in the pathogenesis of the hypogammaglobulinemias.
New Engl. J. Med. 229, 172 - 178 (1978)
214. Sirianni, M. C., L. Buscino, R. Seminara, F. Aiuti: Severe combined immunodeficiencies, primary T-cell defects and DiGeorge syndrome in humans: Characterization by monoclonal antibodies and natural killer cell activity.
Clin. Immunol. Immunopathol. 28, 361 - 370 (1983)
215. Smith, D. W., K. Patau, E. Therman, S. L. Inhorn: The Nr 18 trisomy syndrome.
J. Pediatr. 50, 513 - 527 (1962)
216. Steele, R. W., C. Limas, G. B. Thurman, M. Schnelein, H. Bauer, J. Bellanti: Familial thymic aplasia.
New Engl. J. Med. 287, 787 - 791 (1972)
217. Strong, W. B.: Familial syndrome of right-sided aortic arch, mental deficiency and facial dysmorphism.
J. Pediatr. 73, 882 - 888 (1968)
218. Taitz, L. S.: Congenital absence of the parathyroid and thymus glands in an infant.
Pediatrics 38, 412 - 418 (1966)
219. Taylor, M. J., K. Josifek: Multiple congenital anomalies, thymic aplasia, severe congenital heart disease and oligosyndaktylie with a deletion of the short arm of chromosome 5.
Am. J. Med. Gen. 9, 5 - 11 (1981)
220. Tewfik, H. H., J. J. Ptacek, C. J. Krause, H. B. Latourette: DiGeorge syndrome associated with multiple squamous cell carcinomas.
Arch. Otolaryngol. 103, 105 - 107 (1977)
221. Thong, Y. H., E. F. Robertson, H. G. Rischbieth, G. J. Smith, G. F. Binns, K. Cheney, A. C. Pollard: Successful restoration of immunity in the DiGeorge syndrome with fetal thymic epithelial transplant.
Arch. Dis. Child. 53, 580 - 584 (1978)
222. Thurmann, G. B., A. L. Goldstein: The role of thymosin in lymphocyte maturation.
Estratto dal Boll. Ist. Sieroter. Milanese 54, 203 - 210 (1975)

223. Touraine, J. L., F. Touraine, J. Dutruge, J. Gilly, S. Colon, R. Gilly: Immunodeficiency diseases. T. lymphocyte precursors and T-lymphocyte differentiation in partial DiGeorge syndrome.
Clin. Exp. Immunol. 21, 39 - 46 (1975)

224. Touraine, J. L., F. Touraine, G. S. Incefy, R. A. Good: Effect of thymic factors on the differentiation of human marrow cells into T-lymphocytes in vitro in normals and patients with immunodeficiencies.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 249, 335 - 342 (1975)

225. Touraine, J. L.: Human T-lymphocyte differentiation in immunodeficiency diseases and after reconstitution by bone marrow or fetal thymus transplantation.
Clin. Immunol. Immunopathol. 12, 228 - 237 (1979)

226. Touraine, J. L., F. Touraine, O. de Bouteiller: Thymic inducers of human T-lymphocyte differentiation in vitro and in vivo.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 332, 64 - 69 (1979)

227. Touraine, J. L.: T-lymphocyte maturation after bone marrow, fetal liver, or thymus transplantation in immunodeficiencies.
Transplant. Proc. XI/1, 494 - 497 (1979)

228. Touraine, J. L.: Cooperation between thymus and transplanted precursor cells during reconstitution of immunodeficiencies with bone marrow or fetal liver cells.
Haematol. Bluttransfus. 25, 141 - 149 (1981)

229. Townes, P. L., M. R. White: Inherited partial trisomy 8q (22-qter).
Am. J. Dis. Child. 132, 498 - 501 (1978)

230. Vesterhus, P., J. Eide, S. S. Froland, B. Haueberg, K. B. Jacobson: Maldevelopment of the thymus in a hypoparathyroid infant with pharyngeal pouch syndrome.
Acta Paediatr. Scand. 64, 55 - 58 (1975)

231. Vilas Gonzalez, J., J. Garcia Pino, M. Carballal Lúgido, M. Fontoira Suris: Complejo de Steidele.
An. Esp. Paediatr. 16, 153 - 156 (1982)

232. Vossen, J. M., A. Astaldi, R. J. van der Griend, R. J. Dooeren: T-cell subsets identified by monoclonal antibodies during immune reconstitution of a patient with severe combined immunodeficiency and a patient with DiGeorge's syndrome. In: Bone Marrow Transplantation in Europe. (J. L. Touraine, C. Griscelli, E. Gluckmann, eds.) pp. 218 - 226
Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton (1981)

233. Waldmann, T.: Immunodeficiency disease and malignancy. *Ann. Intern. Med.* 77, 605 - 624 (1972)
234. Waldmann, T., S. Broder: T-cell disorders in primary immunodeficiency diseases. *Springer Seminars in Immunopathol.* 1, 239 - 264 (1978)
235. Wara, D. W., A. J. Ammann: Activation of T-cell rosettes in immunodeficient patients by thymosin. *Ann. N. Y., Acad. Sci.* 249, 308 - 315 (1975)
236. Wara, D. W., A. L. Goldstein, N. E. Doyle, A. J. Ammann: Thymosin activity in patients with cellular immunodeficiency. *New. Engl. J. Med.* 292, 70 - 74 (1975)
237. Wara, D. W., A. J. Ammann: Thymic cells and humoral factors as therapeutic agents. *Pediatrics* 57, 643 - 646 (1976)
238. Wara, D. W., A. J. Ammann: Thymosin treatment of children with primary immunodeficiency disease. *Transplant. Proc.* X/1, 203 - 209 (1978)
239. Wara, D. W., D. J. Barret: Cell mediated immunity in the newborn: Clinical aspects. *Pediatrics* 64, 282 - 286 (1979)
240. Wara, D. W., D. J. Barrett, A. J. Ammann, M. J. Cowan: In vitro and in vivo enhancement of mixed lymphocyte culture reactivity by thymosin in patients with primary immunodeficiency disease. *Ann. N. Y., Acad. Sci.* 332, 129 - 134 (1980)
241. Wara, D. W.: Thymic hormones and the immune system. *Adv. Pediatr.* 28, 229 - 265 (1981)
242. Watson, J. G., K. Hugh-Jones: Role of thymus grafts in treatment of immunodeficiency. *Proc. Roy. Soc. Med.* 68, 18 - 19 (1975)
243. Weber, W. W., P. Mamuses, R. Day, P. Miller: Trisomy 17 - 18 (E). Studies in long-term survival with report of two autopsied cases. *Pediatrics* 34, 533 - 541 (1964)
244. Weinberg, A. G., C. G. Wright: Stapedial hypoplasia in partial DiGeorge's syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 132, 815 - 816 (1978)
245. Weksler, M. E., S. Bodine, J. Rommer: Response of lymphocytes to plant lectins. *Immunology* 16, 281 - 290 (1974)

246. Willms-Kretschmer, K., R. R. Kretschmer, F. S. Rosen: Ultrastructure of circulating lymphocytes in thymus disorders.

Pediatr. Res. 5, 226 - 234 (1971)

247. Winter, W. E., J. H. Silverstein, D. J. Barrett, E. Kiel: Familial DiGeorge syndrome with tetralogy of Fallot and prolonged survival.

Eur. J. Pediatr. 14, 171 - 172 (1984)

248. Yata, J., T. Nakagawa, T. Shimbo, J. Tonaka, M. Miyoshita, U. Kakiyama, M. Sugahara: Disturbances of T-cell system and thymic abnormality.

Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 16, 678 - 682 (1978)

249. Goldsobel, A. B., G. R. Mendoza, E. R. Stiehm: Successful bone marrow transplantation in DiGeorge syndrome (abstract).

Pediatr. Res. 18, 225 A (1984)

L E B E N S L A U F

Name: Gawaz Manuela Erna Emilie

Geburtsdatum: 15. Februar 1959

Geburtsort: Ulm

Eltern: Dr. Emil Gawaz, geb. 19. November 1921
und Gerda Gawaz, geb. Huhnke,
12. Februar 1926

Schulausbildung: 1965 - 1969 Volksschule Illertissen
1969 - 1978 Kolleg der Schulbrüder,
mathematisch-naturwissenschaftliches
und neusprachliches Gymnasium in
Illertissen

Universitäts-
ausbildung: seit WS 1978/79 Studium der Human-
medizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität München
Approbation: 21. November 1985

Manuela Gawaz

Tiefenbacherweg 13
7918 Illertissen

